

## 20. エイズ研究センター

### センター長 俣野哲朗

#### 概要

エイズ研究センターは、HIVの属するレトロウイルスに起因する感染症を対象とし、その疾病制圧に向けた研究を推進している。特に、世界三大感染症の一つであるHIV感染症の克服に結びつく研究の推進を主目的とし、わが国のエイズ対策研究において中核的役割を果たしてきた。

1981年、米国でエイズ症例の最初の報告がなされて以来、既に30年の歳月が流れている。この間の科学の進歩はめざましく、抗HIV薬開発も進展したが、未だに世界のHIV感染者数は3000万人を超え、毎年約250万人の方が新たにHIVに感染し、年間150万人以上の方がエイズにより亡くなっていると推定されている。このように世界のHIV感染拡大は極めて深刻な状況にあるが、国内に目を向けても、エイズ動向委員会に報告されたHIV感染者・エイズ患者の累積件数が平成24年度には2万を超え、憂慮すべき事態である。当センターは、このHIV感染症克服に向けたエイズ対策研究拠点として、総合的な戦略研究を推進している。

HIV感染症対策としては、衛生行政・国民への啓発等の社会的予防活動に加え、ワクチン、抗HIV薬を含めた総合戦略が重要である。症状の潜伏期間の長いHIV感染症では社会的予防活動のみによる封じ込めが困難であることから、グローバルなHIV感染拡大阻止の切り札として予防ワクチン開発は鍵となる戦略である。一方、国内のHIV感染症対策としては、上記のグローバルな視点での取り組みおよび国外の疫学情報収集に基づく国内への感染拡大の抑制に加え、国内の社会的予防活動の強化およびHIV感染者の治療法の向上を中心とする総合的かつ持続的な戦略が求められる。そこで当センターでは、「グローバルなHIV感染拡大阻止に必要な予防エイズワクチン開発」、「HIV感染者に対する治療法向上」、「施策基盤となる情報獲得」の3点を主目的とする研究を推進している。

予防エイズワクチン開発を目的とする研究としては、優れたエイズモデルを構築し、この系を用いてHIV持続感染成立阻止に結びつく免疫機序の解明研究を展開する

とともに、エイズワクチン開発を進めている。この予防エイズワクチン開発の取り組みは、平成24年医療イノベーション5か年戦略の重点領域の一つに取り上げられ、世界有数の優れた細胞傷害性Tリンパ球誘導能を有するセンダイウイルスベクターを用いたワクチンについては、国際エイズワクチン推進構想を中心とする国際共同臨床試験プロジェクトが進展中である。

HIV感染者治療に関しては、国内の抗HIV薬治療患者検体の解析により、薬剤耐性株の出現・伝播についての調査を進め、臨床へのフィードバックを含め成果を得てきた。これらの解析を継続・発展させるとともに、新規治療薬開発に向けて、HIV複製・感染病態の分子生物学的解析を進め、治療標的となる機序・因子の同定を推進中である。

施策基盤情報獲得に向けては、まず国内の診断・検査技術の向上および精度管理に関して中心的役割を果たしてきており、今後も精度の高い診断体制の確立に貢献していく予定である。国内外の疫学的調査研究を推進し、特にアジア諸地域の疫学情報を得てきたが、平成24年度よりベトナム国立衛生疫学研究所との国際共同研究を新たに展開し、さらに西アフリカのガーナ野口記念医学研究所との国際共同研究も開始した。また、当センターで構築した感染性分子クローン樹立系は、各HIV株の増殖能等の解析のための基本技術として有用である。一方、HIV流行地域であるアフリカ・アジア等を対象とし、その診断検査技術向上を目的として、国際協力機構の協力によるHIV感染診断技術に関する国際研修を年一回開催している。

以上のように、エイズ研究センターは、研究の推進ならびにその成果の国内外への発信・導入により、わが国におけるHIV感染拡大防止およびHIV感染者・エイズ患者のQOLの向上、さらには世界のHIV感染症の克服に貢献することを目標としている。

なお、平成24年4月1日付で吉村和久第一室長が着任し、草川茂主任研究官と藤野真之研究員が復職した。9月30日付で竹村太地郎研究員が任期満了により退職、平成25年3月31日付で巽正志第二室長が定年退職した。

## 業績 調査・研究

### I. HIV 感染免疫動態と予防エイズワクチンに関する研究

#### 1. HIV 感染免疫動態に関する研究

##### (1) HIV 感染免疫動態の解析に結びつくエイズモデルに関する研究

HIV 複製抑制において細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) 反応は中心的役割を果たしており、CTL の標的抗原提示に関与する主要組織適合遺伝子複合体クラス I (MHC-I) の遺伝子型は、HIV 感染病態進行に大きく関与することが知られている。そこで我々は、MHC-I 遺伝子型をハプロタイプレベルで共有するビルマ産アカゲサル群を用いた独自のエイズモデルを確立してきた。特に MHC-I ハプロタイプ A・E・B・J の各々を共有する 4 群のサル免疫不全ウイルス (SIVmac239) 感染病態を解析し、MHC-I ハプロタイプとエイズ病態進行の相関を明らかにした。セットポイント期の血漿ウイルス量が約  $10^5$  copies/ml で 2-3 年でエイズ発症にいたる E 共有群・B 共有群と比較して、A 共有群は遅い発症を示し、J 共有群は早い発症を示した。本 SIV 感染エイズモデルは、HIV 感染免疫動態の解析に極めて有用なモデルであり、エイズワクチン開発に貢献しうることが期待される。

[野村拓志、山本浩之、椎野禎一郎、高橋尚史、中根 拓、岩本 南、石井 洋、松岡佐織、武田明子、寺原和孝 (免疫部)、長谷川秀樹 (感染病理部)、明里宏文 (京都大学)、保富康宏 (医薬基盤研究所)、成瀬妙子 (東京医科歯科大学)、木村彰方 (東京医科歯科大学)、俣野哲朗]

##### (2) 宿主細胞性免疫反応と HIV との相互作用に関する研究

ヒト HIV 感染症では、慢性持続感染が成立しエイズ発症にいたる。HIV 持続感染成立阻止に結びつく宿主免疫機序の解明ならびにその機序解明に基づく予防エイズワクチン開発は、HIV 感染拡大のコントロールに重要である。まれに HIV 複製が制御される症例 (HIV elite controllers) があるが、その複製制御機序の解明は、HIV 持続感染成立阻止機序の理解に貢献しうる。我々はこれまで SIV 感染サルエイズモデルにおいて、比較的低い血漿中ウイルス量を示す一群の解析から、Gag エピトープ特異的 CTL 反応に基づく SIV 複製制御機序を明らかにしてきた。平成 24 年度には、低い血漿中ウイルス量を示す新たな一群として、MHC-I ハプロタイプ D 共有群を見いだした。さらにその解析から SIV 複製制御への Nef エピトープ特異的 CTL 反応の関与を明らかにした。これらの結

果は、Gag 特異的 CTL 反応に加えて Nef 特異的 CTL 反応も HIV 複製制御に貢献しうることを示唆するものである。

[高橋尚史、野村拓志、山本浩之、中村 碧、関紗由里、高原悠佑、岩本 南、石井 洋、松岡佐織、阪脇廣美 (京都大学)、三浦智行 (京都大学)、五十嵐樹彦 (京都大学)、小柳義夫 (京都大学)、成瀬妙子 (東京医科歯科大学)、木村彰方 (東京医科歯科大学)、俣野哲朗]

##### (3) 宿主液性免疫反応と HIV との相互作用に関する研究

ア. 個体レベルにおける抗体の SIV 感染防御機序の解析  
エイズウイルス中和抗体 (NAb) は感染急性期の受動免疫により著明な持続感染阻止効果を示し得、機序として抗原提示修飾を介した特異的 T 細胞応答亢進が関わる可能性を我々は近年見出している。本研究では、受動免疫中和抗体およびそれに誘導される細胞性免疫による相乗的なエイズウイルス防御機構の解明を目標とした。NAb 存在下における抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞の直接的な CCL4 産生亢進を認めたことを踏まえ、抗体による CD8 直接誘導の知見に基づき抗体の中和能の必要性を検証することを重要視し、非・中和抗体 (nNAb) の大量精製を行い、不活化 SIV 抗原 ELISA 法のスクリーニング系を立ち上げ、背景研究で使用した NAb と同じ粒子結合能を有する nNAb を選抜し、SIV 感染急性期の受動免疫実験を開始した。平成 24 年度は、本実験を包括的に解析し、以下を明らかにした。

1. 受動免疫由来の抗 SIV 抗体価：受動免疫由来の抗 SIV 抗体価は接種 0.5 週後 (感染後 1.5 週) では全頭で検出された一方、対照群では検出を認めなかった。受動免疫群と対照群の抗体価の差異は、de novo の抗体価が検出される前の感染後 3 週まで維持された。

2. ADCVI (抗体依存性細胞性ウイルス複製抑制) 能の評価：生理的範疇の濃度 (0.1~1mg/ml) の nNAb による高い ADCVI 能を確認し、受動免疫した抗体の体内濃度相当で ADCVI 活性が呈されることが示唆された。

3. 血中ウイルス量：受動免疫直後 (感染後 1、2 週)・セットポイント期 (感染後 12 週)、慢性期 (感染後 25 週) とともに、中和抗体受動免疫時とは異なり、当該群は対照群と比してウイルス量の差異を認めなかった。

4. 感染急性期の血中 CD4 陽性 T 細胞数中のメモリー分画比率、感染慢性期の CD8 陽性 T 細胞応答、感染後約 1 年時点の Env 領域塩基配列：いずれについても群間で差を認めなかった。

以上より nNAb 受動免疫実験をアカゲサル群で行った結果、試験管レベルでは十分なウイルス複製抑制能を付与する量の接種にも関わらず、宿主適応免疫応答は

nNAb 受動免疫による修飾を認めず、nNAb 受動免疫は持続感染阻止能を呈し得ないことを見出した。本研究により、SIV 感染初期の抗 SIV 抗体受動免疫によるウイルス複製制御時には直接的なウイルス中和能が必須であることが逆説的に証明され、本結果は中長期的な中和抗体誘導型予防エイズワクチン開発への論理的基盤に寄与したと考えられる。

[山本浩之、中根 拓、野村拓志、中村 碧、史 蕭逸、岩本 南、高橋尚史、俣野哲朗]

#### イ. 感染急性期の抗 SIV 抗体応答に先行する IL-21 産生 CD4 陽性 T 細胞応答の解析

IL-21 シグナル基軸は、持続感染ウイルスの排除に際し T 細胞・B 細胞応答の亢進を司る。この内特異的 B 細胞は二次リンパ節において抗原特異的とは限らない IL-21 産生濾胞 CD4 陽性 T 細胞 (TFH) の補助を主に受けると考えられているが、エイズウイルス感染で中和抗体を代表とする抗体誘導障害が生ずる過程における本基軸障害の関与は明らかでない。本研究ではアカゲサル SIV 感染急性期における抗 SIV 抗体応答の解析と、末梢血中の IL-21 産生 CD4 陽性 T 細胞の表現型解析を組み合わせ、後者に関し TFH と比例する末梢血サブセット動態の推定を試みた。結果、SIV 感染後 5 週から 12 週にかけ、SIV 特異抗体の標的抗原数の増加、SIV Env/Gag 特異的抗体価の上昇、IgG 陽性メモリー B 細胞の存在率上昇を認め、IgD-CD27+ 総メモリー B 細胞中の IL-21R 発現率低下傾向を認めた。感染急性期において、抗原非特異的 (PMA/ionomycin 反応性) IL-21 産生 CD4 陽性 T 細胞は IL-4+ (Th2)、IL-17+ (Th17) 及び IFN $\gamma$ + (Th1) の全系統に分布した。抗 SIV 抗体応答に先行し、Th1 系列を主体とした IL-21 陽性総 CD4 陽性 T 細胞の存在率が感染後 3 週から 8 週にかけ、感染後 0 週以降の減少から回復することが認められ、感染後 8 週の IL-21+ Th1 水準は先行するウイルス量減少率との逆相関を示した。期間中、SIV 抗原特異的 IL-21 産生 CD4 陽性 T 細胞応答は全体の 5% 以下に常に留まった。以上より、B 細胞応答補助を主に担う IL-21 産生源に重複性が許容され、かつ TFH は終分化型でないという近年の知見を踏まえ、SIV 感染時には抗原非特異的な複数系統の CD4 陽性 T 細胞により不完全な IL-21 補助が供される可能性が考えられ、逆に本基軸の障害が SIV 感染時の中和抗体応答障害の主たる機序ではない可能性が示唆された。

[史 蕭逸、関紗由里、俣野哲朗、山本浩之]

#### (4) 生ワクチンモデルから導かれる HIV に有効な感染防

御のメカニズム

糖鎖修飾変異株  $\Delta$ 5G は、サブタイプが異なる SIVsm543-3、感染 HIV の特徴である quasispecies (多様性)を示す高病原性組み換えウイルスの感染を制御、もしくは抑制した。 $\Delta$ 5G は、初期感染において、野生株 SIVmac239 とは異なる CD4+T 細胞サブセットに選択的に感染した。SIVmac239 は 2 次リンパ組織の Th1 細胞に感染し、細胞性免疫誘導に重大な障害を与えた。 $\Delta$ 5G 感染では、Th1 細胞感染の頻度は低く、代わりに小腸粘膜固有層の Th17 細胞等に感染した。Th17 型免疫は、Th1 型の免疫誘導を抑制することが報告されている。しかし  $\Delta$ 5G 感染ザルには感染抑制に十分なウイルス特異的メモリー細胞が誘導・維持されていた。 $\Delta$ 5G による初期感染における短期間の Th17 細胞感染は、感染防御に十分な CTL メモリーの形成・維持と HIV 感染の条件となる Th1 型免疫環境を抑制する免疫環境の構築に働いていた。この 2 重のウイルス感染抑制機構は、有効な HIV ワクチンに求められる防御免疫の具体的なモデルとなる。

[森 一泰]

#### 2. HIV 粘膜感染に関する研究

##### (1) サルエイズモデル経直腸感染に関する研究

我々はこれまで、MHC-I ハプロタイプ共有ビルマ産アカゲサルを用いた SIVmac239 経静脈感染モデルを確立してきた。この系をさらに粘膜感染解析系に応用すべく、低接種量 SIVmac239 経直腸感染実験を開始した。今後、経直腸接種による慢性持続感染系を確立し、経静脈感染系との比較ならびにワクチン効果の検討に応用していく計画である。

[中村 碧、石井 洋、松岡佐織、阪脇廣美 (京都大学)、三浦智行 (京都大学)、小柳義夫 (京都大学)、俣野哲朗]

#### 3. エイズワクチンに関する研究

##### (1) センダイウイルスベクターワクチンに関する研究

我々が開発してきたセンダイウイルス (SeV) ベクターを用いた CTL 誘導エイズワクチンは、SIV 感染サルエイズモデルで初めて有効性を示した点で注目され、接種者全員への効果は期待できないものの集団レベルでの HIV 感染拡大抑制効果の期待のもと、国際エイズワクチン推進構想 (IAVI) を中心とする国際共同臨床試験プロジェクトが進展中である。本研究では、このデリバリーシステムの最適化を目的とした研究を進めている。平成 24 年度には、サルエイズモデルにおいて、3 週間隔で 3 回 SeV ベクターワクチン経鼻接種を行い、2 回目・3 回

目の接種によっても抗原特異的 CTL 反応が増強されることを示した。本結果は、経鼻 SeV ベクターワクチンの複数回接種の有効性を示すものである。

[栗原京子、高原悠佑、野村拓志、石井 洋、岩本 南、高橋尚史、松岡佐織、井上 誠（ディナベック）、飯田章博（ディナベック）、原 裕人（ディナベック）、朱亜峰（ディナベック）、長谷川護（ディナベック）、守屋智草（東京大学）、俣野哲朗]

## II. HIV 感染病態と感染者治療法に関する研究

### 1. HIV 複製および感染病態に関する研究

#### (1) Rab 蛋白質とそのエフェクター蛋白質の HIV-1 複製における機能解析

HIV-1 の侵入時や、翻訳後のウイルスタンパク質の小胞輸送にエンドソームの関与が示唆されている。しかし、その詳細はまだ未解明である。低分子量 GTPase の一種である Rab タンパク質は細胞内膜を介した小胞輸送に関与している。本研究では、後期末ソームやリソソームの小胞輸送に関与しているとされている Rab7 に着目した。近年、siRNA によって一過的に Rab7 をノックダウンさせた細胞に HIV-1 を感染させたところ、産生された HIV-1 の放出量や感染価の減少が認められたという報告があったが、その詳細な作用機序は不明である。そこで本研究では、恒常的に Rab7 をノックダウンさせた HEK293、HeLa 細胞および T 細胞株を樹立し、Rab7 の HIV-1 複製における役割を検討した。HIV-1 の複製後期過程への影響を検討する目的で、まず、恒常的に Rab7 をノックダウンさせた HEK293、HeLa 細胞に pNL4-3 をトランスフェクションし、細胞と放出ウイルスについて調べた。HEK293 細胞では細胞内 Gag および Env タンパク質発現量、また放出ウイルス量やその感染価にも顕著な影響は認められなかった。一方、恒常的 Rab7 ノックダウン HeLa 細胞においては、放出ウイルス量やその感染価に顕著な影響は認められなかったが、ウイルスタンパク質 (Gag および Env タンパク質) の細胞内レベルがやや増加していた。次に、HIV-1 複製前期過程を解析する目的で、恒常的 Rab7 ノックダウン HeLa 細胞に VSV-G でシュードタイプしたレポーター遺伝子 (ルシフェラーゼ) 発現 HIV-1 を感染させ、そのレポーター遺伝子発現を測定した。興味深いことに、恒常的 Rab7 ノックダウン HeLa 細胞においてはルシフェラーゼ発現が 1.5~3 倍に増加していた。すなわち、HIV-1 の遺伝子発現の亢進が認められた。さらに、恒常的 Rab7 ノックダウン T 細胞株を樹立し、HIV-1 のマルチラウンドの複製を調べたところ、Rab7 ノックダウン細胞におけるウイルス

放出量のピークがコントロール細胞に比べて 4 日程早くなった。以上の結果から、Rab7 は HeLa 細胞では HIV-1 複製後期過程ではなく前期過程においてウイルス複製を負に制御している可能性が示唆された。この結果は、Rab7 を一過的にノックダウンさせた HeLa 細胞を使用し示された「Rab7 が HIV-1 の感染性粒子形成に正に作用している」という既報とは大きく異なるものであった。また、恒常的 Rab7 ノックダウン T 細胞株を樹立し、HIV-1 複製を調べたところ、どの過程かは定かではないがウイルス複製を負に制御している可能性が示唆された。

[竹村太地郎、藤野真之、林 浩司、森川裕子(北里大学)、村上 努]

#### (2) HIV-1 複製におけるサイクロフィリン A (CypA) の機能解析

宿主因子 CypA は HIV-1 複製をその前期過程においてサポートするが、その作用機序は未だ明らかにされていない。本研究ではこの作用機序を解明することを目的として、まず CypA 非依存的に増殖可能な変異 HIV-1 の分離と変異の同定を行った。NL4-3、または CypA 非結合型 NL4-3 をサイクロスポリン A 存在/非存在下で Jurkat 細胞に感染し継代培養を行い、ウイルス増殖が確認された感染細胞から抽出したウイルス DNA の Gag 領域の塩基配列解析を行った。既報の CypA 結合部位と異なる領域が CypA の機能に関与することが示唆された。得られた変異の 1 つである N121K 変異は CypA への依存性を野生型と大きく異にしていた。この CypA 非依存的な HIV-1 複製機構について解析を行った結果、N121K 変異株は内在性 CypA レベルの高い HeLa 細胞のみならず、内在性 CypA レベルがそれほど高くない 293T 細胞や Jurkat 細胞においても CypA 依存的な複製抑制を受けることが明らかになった。以上の結果は、CypA 依存的な複製抑制における潜在的な HIV-1 抑制宿主因子の存在を示唆しており、今回我々が見出した CA N121K 変異株が CypA 依存的な複製抑制の作用機序解明のための有用な研究ツールになりうることも示している。

[竹村太地郎、才田晴美、中村明日香、村上 努]

#### (3) 宿主染色体への SIV プロウイルス組込み部位に関する研究

HIV プロウイルス組込み部位の違いが感染動態におよぼす影響を検討することを目標として、まず、次世代シーケンサーを用いて、培養細胞レベルでの SIV プロウイルス組込み部位の網羅的解析系の確立を進めた。SIVmac239 感染ヒト T 細胞株を用いた解析を行い、計

5093 の組込み部位を同定した。既報の HIV-プロウイルス組込み部位との比較では、染色体別の組込み頻度など、ある程度の類似性が見出され、解析結果の妥当性が示された。また、SIV 自身のゲノム中に組込みが起こるオートインテグレーションの解析においては、ウイルスゲノム中への組込みもランダムに起こるのではなく指向性が存在することが見出され、今後の組込み部位選択機構の分子生物学的解析に有用な情報を得ることができた。次に、サルエイズモデルにおける SIV プロウイルス組込み部位の同定を試みることにし、プロウイルス量の減少する慢性期の *in vivo* サンプルの解析に向け、より検出効率を高めるためのサンプル調整や解析方法等を検討した。  
[竹村太地郎、西澤雅子、村上 努、山本浩之、横山 勝（病原体ゲノム解析研究センター）、佐藤裕徳（病原体ゲノム解析研究センター）、侯野哲朗]

#### (4) 抗 HIV 療法中の CTL 反応の解析

抗 HIV 薬療法 (ART) により HIV 感染者の体内ウイルス量は低下するが、CTL 反応もこのウイルス複製抑制に関与している。本研究では、ART 中に低下する HIV 特異的 CTL 反応の増強を目的として、ART 中の治療ワクチンとしての SIV 抗原発現センダイウイルス (SeV) ベクター接種による抗原特異的 CTL 反応誘導効果を、サルエイズモデルにて検証した。SIV 感染サルにおいて抗 HIV 薬投薬開始後 3 ヶ月目に、Gag・Vif 発現 SeV ベクターを接種したところ、Gag・Vif 特異的 CTL 反応の誘導・増強を認めた。さらにその 6 週後に再度治療ワクチンを接種し、ART を中止した。ART 終了後にウイルス血症再出現が認められたが、治療ワクチン接種群では ART 前の血漿ウイルス量と比べた ART 終了後の血漿ウイルス量は大きく低下していた。この結果は、ART 下の本治療ワクチンの効果を示唆するものである。

[中村 碧、高原悠佑、松岡佐織、阪脇廣美（京都大学）、三浦智行（京都大学）、五十嵐樹彦（京都大学）、小柳義夫（京都大学）、井上 誠（ディナベック）、朱 亜峰（ディナベック）、成瀬妙子（東京医科歯科大学）、木村彰方（東京医科歯科大学）、侯野哲朗]

## 2. 薬剤耐性に関する研究

### (1) 抗 HIV-1 療法を受けている HIV/AIDS 患者の薬剤耐性モニタリング

我々は平成 8 年度より適切な抗 HIV-1 治療実現のための支援事業として、薬剤耐性 HIV-1 検査を実施してきた。解析する領域は抗 HIV-1 薬剤の標的であるプロテアーゼ、逆転写酵素、インテグラーゼの 3 領域であり、検査の結果は約 3 週間で主治医に報告され、治療薬剤選択の指標として活用されてきた。解析を行った検体は平成 25 年 3 月の時点で累積 9307 検体に達している。尚、平成 18 年度からは薬剤耐性遺伝子検査が保険収載されたため、検査は民間の検査会社にゆだねられることになり、我々のところで実施する検体は、精査を目的とするもの、経済的な理由により検査が困難なもの、そして次項に述べる疫学調査を目的としたものに限られるようになった。このため平成 18 年度以降は保険収載前と比較して解析検体数は大幅に減少した。薬剤耐性検査に加えて CCR 5 阻害剤の使用に対応するために Env C2V3 の遺伝子配列解析による指向性検査を実施している。平成 25 年 3 月の時点で、1295 検体の指向性検査を実施した。その結果 23.8% が X4 指向性と判定された。

[杉浦 互、服部純子（名古屋医療センター）、松田昌和（名古屋医療センター）、岩谷靖雅（名古屋医療センター）]

[杉浦 互、服部純子（名古屋医療センター）、松田昌和（名古屋医療センター）、岩谷靖雅（名古屋医療センター）]

### (2) 高感度薬剤耐性検査法を用いた微量集族薬剤耐性 HIV 検出の試み

ア. 高感度薬剤耐性検査法を用いた新規未治療患者における微量集族薬剤耐性 HIV 検出の試み

定量 PCR を応用した高感度薬剤耐性検査法（高感度法）では 7 種類の逆転写酵素阻害剤耐性変異を検出可能だが、この M184V 検出系によって M184V が検出できない例があり、また感度が低い事も併せて示されたため改良を行った。M184V 検出に用いたプライマー結合部位には多様性があり、またこの領域は薬剤耐性変異導入部位でもあるため、プライマー結合部位にこれらの多様性を持つ検体の場合、従来のプライマーでは M184V が存在していても検出できない事が示された。そこで新たにプライマー設計を行い、感度について解析した。その結果、従来の高感度法では検出出来ない患者検体の一つ A-2 について理論的定量限界 0.02%、臨床的定量限界 1.3% で検出可能な系を確立した。この系を用いて大阪医療センターより依頼された 4 検体について M184V 微量集族の解析を行ったが、4 検体中 2 検体についてはダイレクトシーケンス法で M184V が検出されているにもかかわらず高感度法では M184V が検出されなかった。M184V 検出系についてはさらに検討の必要があると思われた。

[西澤雅子、服部純子（名古屋医療センター）、Jeffrey Johnson（米国 CDC）、Walid Heneine（米国 CDC）、杉浦 互]

イ. 高感度薬剤耐性 HIV 検出法を用いた微量集族薬剤耐性 HIV の動態と HAART 治療効果との相関についての研

究

5年以上に渡って抗 HIV 治療(HAART)を受け、治療途中で薬剤変更と薬剤耐性変異のパターンに変化が見られた 6 症例(Case1~Case6) のウイルス学的失敗例について PI 耐性変異 M46I/L あるいは L90M を有する微小集族株の動態を解析した。症例 1: 従来法で検出される 2 か月前から M46I が微小集族として確認された。症例 2: 従来法でみられた M46I が治療変更により消失後 1 年以上にわたり微小集族として存在した。また M46L も一過性に微小集族として存在していた。更に、M46I/L PCR 増幅産物の解析では、従来法では検出されていない I54V と V71A が M46I/L と連鎖していた。症例 3: 従来法では検出されない M46I/L が 4~8 ヶ月の間も微小集族として存在していた。症例 4: 従来法で検出されるようになる 7 か月前から、M46I と L90M が微小集族として存在していた。高感度法で得られた M46I と L90M の PCR 増幅産物を解析した結果、M46I 産物には従来法で検出されていない G48V が連鎖していた。症例 5: 従来法で M46I が検出されたが、その 9 年前より M46L が微小集族として存在していた。また M46I も従来法で検出される 5 年以上も前より微小集族として存在していた。症例 6: 従来法で消失 3 年後にも M46L が微小集族として検出された。以上 6 症例の解析から、PI 耐性変異が微小集族として患者血中に長期間にわたり潜在していることが明らかとなった。治療変更を繰り返した症例等では従来法で薬剤耐性変異が確認されない場合でも過去の治療薬に対する薬剤耐性ウイルスが潜在していることを念頭に治療薬を選択することが望ましいと思われた。

[西澤雅子、Jeffrey Johnson (米国 CDC) , Walid Heneine (米国 CDC)、杉浦 互]

### (3) インテグラーゼ多様性がラルテグラビル耐性獲得に及ぼすウイルス学的構造学的影響の解析

インテグラーゼ (IN) 阻害剤ラルテグラビル (RAL) の耐性変異には Y143C, Q148H, N155H という 3 つの経路が知られている。RAL 耐性変異 148K, 148R, 148H, 155H, 143C, 140S+148H を site directed mutagenesis により導入し、4 系統合計 28 種類のクローンを作成した。IN 耐性を導入した 4 系統のクローンいずれも 148K/R/H が他に比して増殖能力が低いことが認められた。また、RAL 感受性に関しては HXB2 (WT)  $IC_{50}:0.0007\mu M$  に対して HXB2 と患者由来 IN を有する 3 系統のいずれも 140S+148H が最も高い耐性度 (25~308 倍) を示した。RAL 感受性に対しては IN 多様性による有意の差は認められず、RAL 耐性における Y143C, Q148H, N155H とい

う耐性変異の寄与が強いことが明らかになった。分子モデリングにおいても構造学的に矛盾しない結果が得られた。

[鈴木寿子、大出裕高 (名古屋医療センター)、前島雅美 (名古屋医療センター)、西澤雅子、杉浦 互]

### (4) 抗 HIV 剤が Env 多様性に与える影響に関する研究

抗レトロウイルス併用療法 (cART) は、抗 HIV 剤の標的領域(逆転写酵素、プロテアーゼなど)だけでなく、他の領域 (エンベロープ等) に対しても遺伝的ボトルネックを誘因し、遺伝的多様性 (diversity) を低下させる事が、多くの臨床研究で報告されている。しかしながら、エンベロープ (Env) 領域のボトルネックに関する臨床研究は、組み合わせて用いている他の抗 HIV 剤や、宿主免疫系による影響などの制約が多く、各抗 HIV 剤の影響を直接調べるのは極めて難しい。そこで本年度は、これまで感染症例でのみ報告されていた Env 多様性に対する抗 HIV 剤の影響を、in vitro 誘導系を用いて解析を試みた。

方法としては、4 種の臨床分離株 (KP-1 から 4) と、デュアル指向性研究室株 89.6、および JR-FL V3 ライブラリー株をヒト T 細胞株 PM1/CCR5 細胞に感染させ、インテグラーゼ阻害剤 ラルテグラビル (RAL) の存在下で培養した。また薬剤非存在下での継代培養もコントロールとして行った。R5 と X4 の混合臨床分離株 (KP-1) に関しては、逆転写酵素阻害剤 3TC、プロテアーゼ阻害剤 サキナビル (SQV) および CCR5 阻害剤マラビロック (MVC) 存在下で同様の実験を行った。各継代サンプルの Env 領域のシーケンスを行い diversity の変化を比較した。また、系統樹解析も併せて行った。結果、今回用いた臨床分離株のひとつ KP-1 では、RAL 継代群とコントロール群の双方で、Env 領域において有意な diversity の減少が認められた (継代開始前群=0.056 に対して、各々 0.007 と 0.010)。ところが、RAL 継代群とコントロール群は、明らかに異なる Env を選択し、特に、gp120 全長、V1/V2、と V4 の長さ、および PNGs の数で有意な違いが認められた。同様の傾向が、今回用いた全てのウイルス株でも認められた。さらに、KP-1 では RAL 以外の抗 HIV 剤 (3TC, SQV, MVC) 存在下においても同様に Env diversity の低下が認められた。これら各薬剤で選択された Env は、コントロール群に対してだけでなく、各薬剤間でも異なるクラスタリングを示すことが系統樹解析から明らかになった。

本研究結果により、抗 HIV 剤が作用部位とは異なる Env 領域の diversity を減少させるのみならず、それぞれ

の薬剤によって選択するウイルスの Env 領域に違いが見られることが明らかになった。このことは、今後、cART における侵入・融合阻害剤との組み合わせにおいて薬剤選択に重要な知見となると考えられる。

[原田恵嘉、遊佐敬介 (医薬品食品衛生研究所)、松下修三 (熊本大学)、吉村和久]

#### (5) MVC 耐性誘導による Env の変異が中和抗体感受性に及ぼす影響に関する研究

現在、臨床で用いられている抗 HIV 剤の殆どが逆転写酵素阻害剤もしくはプロテアーゼ阻害剤である。2008 年に新たな機序の阻害薬として、CCR5 阻害剤マラビロック (MVC) およびインテグラーゼ阻害剤ラルテグラビルが FDA により認可された。その中でも MVC は初めての宿主因子を標的とする抗 HIV 剤であり、耐性機序に関しては未だに明らかでないことが多い。さらに MVC は間接的にウイルスエンベロープ (Env) 蛋白に作用することもあり、感染者体内に存在する中和抗体との相互作用についても興味注がれている。そこで本年度は、血友病症例から分離した HIV-1 subtype B (KP-5) を用いて、MVC に対する *in vitro* 耐性誘導を行い、MVC 耐性獲得によるエンベロープ Env の構造変化と中和抗体に対する感受性の関係を解析した。

方法としては、KP-5 ウイルスを CCR5 過剰発現ヒト T 細胞株 PM1/CCR5 細胞に感染させ、MVC の濃度を徐々に上げながら継代培養し、逃避ウイルスを誘導した。コントロールとして薬剤非存在下での継代培養もあわせて行った。また、CCR5 低発現のヒト T 細胞株 PM1 細胞でも継代培養を行った。パッセージごとに Env のシーケンスを行い、耐性を付与する変異部位の同定を行った。また培養上清中のウイルスの抗 Env 中和抗体に対する感受性の変化を、PM1/CCR5 細胞を用いた細胞傷害試験 (WST-8 assay) で評価した。結果、継代培養を 48 パッセージ行い、MVC 高度耐性ウイルスを誘導し得た ( $IC_{50}$ ; >10000 nM)。PM1 細胞で継代したコントロールウイルスは、PM1/CCR5 細胞で継代したコントロールウイルス ( $IC_{50}$ ; 20-30 nM) に比べ、MVC に対し中等度耐性になっていた ( $IC_{50}$ ; 90-200 nM)。シーケンスの結果、gp120 の V3 loop の tip、stem、及び CCR5-N 端との結合部位の変異がそれぞれのパッセージウイルス間で明らかに異なっていた。また、抗 V3 中和抗体や CD4i 抗体や自己血清 IgG に対して、MVC 耐性 KP-5 は感受性になっており、MVC が高濃度存在した状態ではより感受性に傾いた。

本研究結果により、MVC 耐性変異で惹起される Env

の立体構造変化により、抗 Env 単クローン抗体だけでなく、自己の血清 IgG に対しても感受性になることを示した。このことは、ワクチンや治療用の抗 V3 中和抗体との治療薬の組み合わせを選択する上において、CCR5 阻害剤が重要な候補となることを示唆している。

[吉村和久、原田恵嘉、松下修三 (熊本大学)]

### 3. 新規治療法開発に関する研究

#### (1) 新規抗 HIV 剤としての CD4 類似低分子化合物誘導体に関する研究

HIV の標的細胞への感染は、標的細胞表面の CD4 およびケモカイン受容体と、ウイルス粒子上のエンベロープ (Env) 蛋白質の一つである gp120 が結合し、標的細胞とウイルス粒子が膜融合を生じることで成立する。具体的には、CD4 は gp120 の CD4 結合部位と結合し、gp120 の立体構造変化を引き起こす。その結果、ブリッジングシートと呼ばれる領域が形成および露出されることで、ケモカイン受容体と結合することが可能となる。次にケモカイン受容体との結合により、gp120 にはさらなる立体構造変化が生じ、もう一つの Env 蛋白質である gp41 の N 端部分に存在するフュージョンペプチドと呼ばれる領域が活性化され、標的細胞との膜融合が生じる。これまで我々は、CD4 類似低分子化合物 NBD-556 およびその誘導体が、(i) gp120 と CD4 の結合を阻害しウイルス増殖を抑えること、(ii) gp120 に対して CD4 と類似した立体構造変化を誘起することで抗 HIV-1 中和抗体の活性を増強させること、を明らかにした。そこで本年度は、最近分離した R5 臨床分離株を用いて、各 NBD 誘導体に対する *in vitro* 耐性誘導を行い、NBD-556 およびその誘導体の耐性機序および結合部位の検討を行った。

方法としては、サブタイプ B-R5 臨床分離株 KP-5P をヒト T 細胞株 PM1 細胞に感染させ、可溶性 CD4 (sCD4) および各 NBD 誘導体の濃度を徐々に上げながら継代培養し、逃避ウイルスを誘導した。コントロールとして薬剤非存在下での継代培養も併せて行った。任意のパッセージにおいて、Env 領域のシーケンスを行い、コントロールパッセージとの比較を行った。結果、各 NBD 誘導体および sCD4 存在下で継代培養を 5-9 パッセージ (5  $\mu$ g/ml sCD4 または 20-100  $\mu$ M NBD 誘導体) 行い、各々高度耐性ウイルスを得た。sCD4 存在下では、gp120 領域に 2 つの変異 (K33R および N425K) が認められた。一方、今回試した NBD 誘導体存在下では、主に V255M、T375N/I、または M426I の変異が認められた。

本研究結果により、NBD 誘導体の耐性獲得機序には、(i)V255M 変異、(ii)T375N/I 変異、または (iii)M426I 変異、

の3通りに大別されることが明らかになった。このことは、NBD 誘導体の結合部位と活性の相関を検討する上で重要な知見となり、より強力な侵入阻害効果を持ち、かつ Env 立体構造変化能を有する次世代誘導体の開発に役立つと考えられる。

[原田恵嘉、鳴海哲夫(東京医科歯科大学)、玉村啓和(東京医科歯科大学)、松下修三(熊本大学)、吉村和久]

## (2) 経口投与可能な CXCR4 阻害剤の研究・開発

本研究の最終目的は、新規 CXCR4 阻害剤 KRH-3955 を材料として試験管内で薬剤耐性誘導を行い、耐性変異のパターンや耐性機構を解析することにより、より耐性の出にくい薬剤を設計し、耐性変異パターンを予測することである。H22-23 年度では、KRH-3955 と KRH-3148 (対照薬剤として、AMD3100 と AMD070) を用いた PM1/CCR5-NL4-3 の感染系による薬剤耐性誘導実験(耐性誘導約2年)で得られた感染細胞から抽出した DNA について HIV-1 Env 領域全体を PCR 法にて増幅し、この領域に蓄積された変異を解析した。その結果、得られた耐性 HIV-1 株の Env 領域中の V3, V4 領域に共通した変異が認められ、いずれの CXCR4 阻害剤から誘導された耐性 HIV-1 由来 Env 組換え株もすべての CXCR4 阻害剤に対して同時に耐性を獲得していることが判明した。また、得られた CXCR4 阻害剤耐性 HIV-1 株の HIV-1 コレセプター利用能の変化の有無について検討した結果、得られた変異を有する CXCR4 阻害剤耐性 HIV-1 についてはコレセプター利用能の変化は認められなかった。H24 年度では、耐性 HIV-1 由来 Env 組換え株もすべての CXCR4 阻害剤に対して同時に耐性を獲得していることを耐性誘導に使用した PM1/CCR5 細胞を用いて確認した。さらに、耐性 HIV-1 由来 Env 組換え株において特に gp120 V3 ループをエピトープとする中和抗体に対する感受性が著しく上昇しているという興味深い結果を得た。

[竹村大地郎、熊倉 成(クレハ)、前田洋助(熊本大学)、山本直樹(国立シンガポール大学)、村上 努]

## (3) HIV-1 Gag タンパク質部分ペプチド細胞内導入によるウイルス複製制御に関する研究

ペプチド化学的手法による HIV-1 CA 部分ペプチドの細胞内導入による HIV 複製制御の可能性を検証するため、HIV-1CA 部分ペプチドライブラリーの抗 HIV-1 活性を指標としたスクリーニングを行った。今年度は、HIV-1CA 部分ペプチドライブラリー(全体の約 1/3)について部分ペプチドの細胞内導入による抗 HIV-1 活性試験を行った。その結果、CA 部分ペプチドの fragment 15

が細胞膜透過性を付与することによって X4、R5 HIV-1 のいずれのウイルスに対しても EC50 :1 uM 以下で阻害活性を示すことが明らかになった。

[藤野真之、野村 渉(東京医科歯科大学)、鳴海哲夫(東京医科歯科大学)、玉村啓和(東京医科歯科大学)、村上 努]

## (4) 糖鎖修飾中空糸による HIV 除去に関する研究

NEDO「糖鎖機能活用技術開発」プロジェクトのテーマの一つである「糖鎖機能分子利用病原体・毒素除去装置の開発」において(株)DICとの共同研究の延長上の研究として、糖鎖固定化の基盤として使用したアクリル酸グラフト中空糸、硫酸化アルキルオリゴ糖固定化中空糸、およびヘパランアクリル酸グラフト固定化中空糸について、緩衝液中または80%ヒト血清中におけるHIV-1除去能および感染価におよぼす影響を検討した。その結果、1) 3種類の中空糸とも、緩衝液中または80%ヒト血清中のウイルス除去能をほとんど示さなかった。2) 硫酸化アルキルオリゴ糖固定化中空糸とヘパランアクリル酸グラフト固定化中空糸は、緩衝液中または80%ヒト血清中におけるウイルスの感染価を顕著に減少させた。3) アクリル酸グラフト中空糸は、緩衝液中ではウイルスの感染価を顕著に減少させたが、80%ヒト血清中においてはウイルスの感染価にほとんど影響を与えなかった。

[藤野真之、平橋智裕((株)DIC)、三浦 博((株)DIC)、村上 努]

## (5) iPS 細胞を用いた新規治療法開発の試み

ア. 再生医療による HIV/AIDS 遺伝子細胞治療法の開発に向けた技術基盤の構築

iPS 細胞の樹立により患者自身の細胞を用いた再生医療の実用化研究は著しく加速した。iPS 細胞を遺伝的に改変することにより、難治性疾患等に対する新しい遺伝子細胞治療が開発できると期待される。2009 年に CCR5delta32 のドナーからの骨髄移植により HIV-1 が検出されなくなった症例が報告された。これは HIV/AIDS に対する細胞治療の有用性を示している。我々は、iPS 細胞を利用した HIV-1 感染症遺伝子細胞治療を開発するために、強い抗 HIV-1 活性を有する APOBEC3G (A3G) 変異体を応用する可能性について検討した。野生型 A3G (WT)、Vif タンパクと結合しない D128K 変異を持つ A3G(D128K)、ユビキチン化をうけないよう K297/301/303/334R 変異が導入された A3G (Super A3G)、その両方の変異を持つ A3G(Ultra A3G)を試験した。これらを発現する iPS 細胞に、pNL4-3 を遺伝子導入し一過性



に HIV-1 を産生させた。P24 量で標準化したウイルスを TZM-bl 細胞に感染させレポーターアッセイを行うことにより、樹立した iPS 細胞に由来する HIV-1 の感染性を評価した。結果は D128K と Super A3G は WT と比較して 30-50%の感染性低下を認めた。Ultra A3G を導入した iPS 細胞から作製した HIV-1 は約 90%の感染性低下が確認された。A3G の変異体を導入された iPS 細胞から産生された HIV-1 の感染性が低下する事を実証した。これは iPS 細胞を利用した HIV-1 感染症治療の可能性を強く示唆するものである。今後、A3G 発現による iPS 細胞分化への影響を解析すると共に、iPS 細胞を用いた HIV-1 感染症に対する遺伝子・細胞治療の実用化研究を推進したい。  
[武田 哲、駒野 淳 (大阪府立公衆衛生研究所) ]

イ. タンパク質導入形 LENA による安全な分化・脱分化誘導法の確立

安全な再生医療を達成するためにはゲノムの損傷を回避する方法で脱分化因子を体細胞に導入して iPS 細胞を樹立する必要があるが、現時点でこれを達成できる技術は未開発である。我々はエイズウイルスの粒子形成に中心的な役割を担うウイルス構造遺伝子 gag-pol の研究を通じて、細胞にタンパク質を導入するデリバリーツールを開発した。外来タンパク質を gag-pol の N 末端に融合させてレンチウイルス様ナノ粒子 (Lentivirus-like nanoparticle, LENA) に封じ込め、VSV-G で pseudotype を施した LENA を介して細胞にタンパク質を導入するシステムである。このシステムは標的細胞のゲノムを損傷しないことから、安全な iPS 細胞の樹立に効果的に応用できると考え、脱分化因子の LENA 系への応用に関する基盤研究を行った。c-Myc, Klf4, Sox2, Oct3/4 タンパクを導入するための LENA 発現ベクターを構築し、タンパク質発現を確認すると同時に、粒子内への転写因子取り込みを Western blot にて確認した。今後は転写因子の機能的なデリバリーが達成可能かを確認し、安全な iPS 細胞の樹立法としての LENA 技術を評価する予定である。  
[武田 哲、駒野 淳 (大阪府立公衆衛生研究所) ]

(6) ワクチン・薬剤評価系としての SHIV/サル感染 AIDS 発症モデルの開発

HIV/AIDS 根絶のために最も重要なワクチンについては開発の目処がたっていない。その原因のひとつとして適切な評価系としての動物モデルが確立されていないことが挙げられる。我々は現時点で最良なモデルのひとつと考えられる SHIV/サル感染 AIDS 発症モデル系を開発した。このモデルはワクチンだけでなく薬剤の評価も可能

である。このモデルの海外技術移転の可能性について、厚生科学研究・地球規模保険課題推進研究事業「サハラ以南のアフリカにおけるエイズ・結核研究ネットワーク構築に関する研究」の分担課題として、ガーナ、ケニア、ザンビアの共同研究者と、日本国内や南アフリカ共和国で検討した。南アフリカ共和国にはサル感染症実験施設があるが、Animal Biosafety Level 2 (ABSL-2) と考えられ、ABSL-3 が要求される我々のモデルの技術移転は困難であると思われた。

[仲宗根正、服部俊夫 (東北大学)、侯野哲朗]

### III. エイズ対策等の施策基盤構築に関する研究

#### 1. 世界の HIV 感染動向に関する研究

##### (1) アジアにおける HIV/AIDS の疫学的研究

ア. HIV-1 組換え型流行株 (CRF) のアジアにおける多発的新生

マレーシアおよび中国の共同研究者との共同研究によって、複数の新しいタイプの HIV-1 組換え型流行株 (Circulating recombinant form, CRF) を見出した。マレーシアにおいては先に同定した CRF33\_01B, CRF48\_01B に引き続き、CRF53\_01B, CRF54\_01B の 2 種を、中国においては CRF55\_01B と CRF59\_01B を新たに見出した。この中でとりわけ中国の 2 種は MSM 集団にはじめて見出された CRF という点で注目される。アジアではシンガポールの MSM 間に同定された CRF51\_01B に次ぐ、このカテゴリーに属する第 2 と第 3 番目の CRF である。CRF の発見の背景には、リスク集団内で多様な組換えウイルスが発生している状況が隠されており、したがって、これらの発見はアジアにおける MSM 流行が急速に拡大、播種している現状を反映する知見という意味で、公衆衛生上重要な知見と考えられる。

[Chow WZ (マラヤ大学)、Ng KT (マラヤ大学)、Kamarulzaman A (マラヤ大学)、Tee KK (マラヤ大学)、Han X (中国医科大学)、Shang H (中国医科大学)、武部 豊]

イ. アジアにおける男性同性愛者 (MSM) 間の HIV-1 流行の原因となっている CRF01\_AE ファウンダー株の同定と我が国の MSM 集団への波及

MSM 間の HIV-1 流行の拡大は、全世界的傾向であり、我が国を含むアジア諸国も例外ではない。われわれは、中国・マレーシアの共同研究者との共同研究によって、中国における MSM 流行が、2 種 (CN.MSM.01-1 と CN.MSM.01-2) のヴァリエントによって、またマレーシアにおいては 6 種 (MY.AE-1~MY.AE-6) のヴァリエント

によって、形成されていることを明らかにした。このうち、中国 MSM に起源をもつ CN.MSM.01-1 ヴァリエントは、我が国 MSM に低頻度で見出される CRF01\_AE 株の約半数を占めることを見出した（神奈川県衛研の近藤博士との共同研究）。しかも興味深いことに我が国 MSM 集団の中で、特徴的なサブクラスター（JP-CN.MSM.01-1 サブクラスター）を形成していることを明らかにした。中国流行の世界播種の可能性と日本での実質的な感染拡大の兆候を示す最初の知見である。

[Ng KT (マラヤ大学)、Kamarulzaman A (マラヤ大学)、Tee KK (マラヤ大学)、Feng Y (中国 CDC)、Shao Y (中国 CDC)、Han X (中国医科大学)、Shang H (中国医科大学)、近藤真規子 (神奈川県衛生研究所)、武部 豊]

## (2) アフリカにおける HIV/AIDS の疫学的研究

ガーナにおける HIV 感染者の ART(抗ウイルス療法)における治療効果と薬剤耐性、蔓延 HIV 株と病態との関連、HIV サブタイプの解析および他の感染症の蔓延状況の調査結果等を解析している。ガーナ中央部に位置するコフォルディアおよび北部に位置するタマレにある州立病院を拠点に採血を行い、述べ 1000 人以上より血液材料を採取し、血清ウイルス量、CD4 値、遺伝子解析による薬剤耐性遺伝子変異および HIV サブタイプの同定を行っている。これまで得られている結果としては ART 治療者の 8 割以上はウイルス量が制御されており良好な治療効果がみられる。しかしながら一部の患者感染者には薬剤耐性変異が見られると併にウイルス量が高値を示すものも検出されている。また HIV 感染者の中に 10 数パーセントの B 型肝炎ウイルス感染者が存在することも明らかになり、さらに梅毒の感染者も多数検出された。今後ガーナにおいても第 2 世代の ART(プロテアーゼインヒビター等)の導入も予定されているが、薬剤耐性遺伝子解析はまだ十分に行われておらず、さらには他の感染症との混合感染の問題もあり治療指針等の見直しも必要になると思われる。今後さらに詳細にデータを検討し、ガーナにおける HIV 感染者およびエイズ患者の QOL 向上にサポートをしていきたいと考えている。また HIV-2 感染者もおり分子疫学的解析も開始したいと考えている。

[石川晃一、杉浦 互 (名古屋医療センター)、伊部史朗 (名古屋医療センター)、感染症研究国際ネットワーク推進プログラム、William Ampofo (ガーナ野口記念医学研究所)]

## (3) HIV ゲノムの HLA 関連変異の解析

ア. インドにおける感染者 HIV ゲノムの HLA 関連変異

の解析

HIV 感染症は世界三大感染症の一つであり、その克服は国際的最重要課題の一つである。細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) 反応は HIV 複製抑制に中心的な役割を担っており、CTL 逃避変異を有するウイルスの選択は感染病態に大きく影響しうる。この CTL 逃避変異を反映する HLA 関連 HIV 変異の動向把握は、HIV 感染症のコントロールに重要である。各 HLA アレル頻度は人種間で大きく異なるため、世界各地域の流行 HIV 株の HLA 関連変異同定が必要であり、特にインドはアジアの HIV 感染流行地域の一つとして重要な対象地域である。そこで本研究では、インド国立コレラ腸管感染症研究所 (NICED) との共同研究で、HLA 関連 HIV 変異同定に向け、インド国 HIV 感染者の HLA 遺伝子型同定法を確立し、解析を開始した。解析結果では、HLA-A、HLA-B および HLA-C 各々について、比較的頻度の高いアレルが見いだされた。今後、これらの HLA アレルに相関する HIV ゲノム変異同定に結びつくことが期待される。

[石川晃一、武田 哲、松岡佐織、椎野禎一郎、高橋尚史、Sekhar Chakrabarti (NICED)、成瀬妙子 (東京医科歯科大学)、木村彰方 (東京医科歯科大学)、俣野哲朗]

イ. ベトナムにおける感染者 HIV ゲノムの HLA 関連変異の解析

上記と同様の目的で東南アジア地域における解析を開始することとし、ベトナム国の国立衛生疫学研究所 (National Institute of Hygiene and Epidemiology [NIHE]) との共同研究を開始した。HLA タイピングおよびベトナム流行 HIV 株の遺伝子解析が進展中である。

[石川晃一、武田 哲、松岡佐織、椎野禎一郎、高橋尚史、Nguyen Thi Lan Anh (NIHE)、成瀬妙子 (東京医科歯科大学)、木村彰方 (東京医科歯科大学)、俣野哲朗]

ウ. ガーナにおける感染者 HIV ゲノムの HLA 関連変異の解析

上記と同様の目的でアフリカ地域における解析を開始することとし、ガーナ共和国の野口記念医学研究所 (Noguchi Memorial Institute for Medical Research) との共同研究を開始した。HLA タイピングおよびガーナ流行 HIV 株の遺伝子解析が進展中である。

[石川晃一、武田 哲、松岡佐織、椎野禎一郎、高橋尚史、William Ampofo (野口記念医学研究所)、成瀬妙子 (東京医科歯科大学)、木村彰方 (東京医科歯科大学)、俣野哲朗]

## 2. 国内の HIV 感染動向に関する研究

### (1) 新規 HIV/AIDS 診断患者の動向調査

3 剤以上の抗 HIV-1 薬を併用する多剤併用療法(ART)が普及した今日、新規に HIV/AIDS と診断され、抗 HIV-1 薬剤に曝露歴が無いにも関わらず、薬剤耐性変異を獲得している症例が世界各国で報告されており、その頻度は先進諸国において 10-20%といわれている。我が国では新規 HIV/AIDS 感染者の報告数が 1400 例前後で推移しており、ART による予後の改善もあり治療を受けている累積 HIV/AIDS 症例は増加を続けている。このことから本邦においても新規 HIV/AIDS 診断症例への薬剤耐性 HIV の拡大が大きな関心をもたれている。我々は 2003 年から 2012 年にかけて全国の治療拠点病院、衛生研究所等の協力のもとに新規 HIV/AIDS 診断患者を対象に耐性検査を実施した。薬剤耐性検査ではプロテアーゼおよび逆転写酵素領域を、サブタイプでは *env* C2/V3 領域を RT-PCR にて増幅し、その配列解析を行った。対象症例は 03 年：273 例、04 年：306 例、05 年：429 例、06 年：457 例、07 年：482、08 年：626 例、09 年：617 例、10 年：656、11 年：672、12 年：692 検体であった。いずれの年においても調査対象となった症例は 30-40 歳代の男性が中心で (>90%)、感染経路は同性間性的接触が 65-72%を占めていた。サブタイプは、いずれの年も 70%以上が B であり、次いで CRF\_01AE であった。また少数ながらサブタイプ A、C、AG、G も観察された。薬剤耐性症例の頻度は 03 年：5.9%、04 年：5.4%、05 年：8.0%、06 年：7.0%、07 年：9.9%、08 年：8.3%、09 年：8.6%、10 年：11.9%、11 年：9.1%、12 年 8.2% であった。クラス別に見るとヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤耐性の頻度は 03 年：4.0%、04 年：4.0%、05 年：5.0%、06 年：5.2%、07 年：5.7%、08 年：3.7%、09 年：3.5%、10 年：5.5%、11 年：5.3%、12 年：4.5% であった。非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤では 03 年：0.4%、04 年：0.7%、05 年：0.5%、06 年：0.7%、07 年：0.8%、08 年：1.3%、09 年：0.7%、10 年：2.8%、11 年：1.2%、12 年：1.5% であった。同プロテアーゼ阻害剤では 03 年：1.5%、04 年：0.7%、05 年：2.6%、06 年：1.6%、07 年：3.3%、08 年：3.8%、09 年：4.3%、10 年：4.6%、11 年：3.0%、12 年：3.4% であった。インテグラーゼ阻害剤耐性変異に関しては現在までのところ新規 HIV/AIDS 診断患者からは見いだされていない。ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤耐性変異の T215X、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤耐性変異の K103N、プロテアーゼ阻害剤耐性変異の M46I/L は毎年必ず検出さ

れており、流行株として定着しているものと推測される。

[杉浦 亙、鈴木寿子、西澤雅子、服部純子(名古屋医療センター)、松田昌和(名古屋医療センター)、岩谷靖雅(名古屋医療センター)]

### (2) 国内 HIV 感染者数の推定法に関する研究

日本国内における HIV 感染者数の推定法を確立することを最終目的とし、今年度は HIV 感染率を考慮し比較的 HIV 感染率の低い先進国を中心とした諸外国の HIV 感染者数推計のための手法を調査した。調査したいずれの国においても疫学調査結果、実験データを基に複数の数理モデルを用いた独自の解析法により、推定値を算出していることが明らかとなった。以上の結果から、HIV 感染者数の推定のために我が国においても社会構造、地理的要因を考慮した独自の推定手法の確立が必要であることが示唆された。

[松岡佐織、俣野哲朗]

### (3) HIV感染予防対策の現状調査

エイズ研究センターの研究をHIV感染予防対策に効率良く還元するには、対策の実態を把握しておく必要がある。そこで、HIV感染予防対策の大きな柱であった「エイズ予防のための戦略研究(平成18-22年)」をレビューすると共に、エイズ社会医学分野の研究報告会、東京都エイズ専門家会議に参加し情報収集した。さらに対策の現場である各地のコミュニティーセンター2箇所を訪問し、その実態を調査した。本年度は以下の状況を把握した。

1) 首都圏では新規 HIV 感染者とエイズ患者の報告数が頭打ちあるいは減少傾向にあり、戦略研究の部分的な成果と考えられた。

2) エイズ発生動向調査データのさらなる有効活用への要望が強い。

3) 対策の現場では、改善傾向にあるとは言え、偏見と無関心が依然として障壁となっている。

4) 簡便な自己完結型検査キット(例えば妊娠判定キットのような)の需要が増大しつつある。

[仲宗根正、俣野哲朗]

## 3. 検査・研究技術の開発・確立に関する研究

### (1) HIV-1 感染性分子クローン樹立法ならびに各種研究技術の確立

著しい多様性を示す HIV-1/-2 の感染診断に資する為、感染者検体から迅速にウイルスを分離し、感染性分子ク

ローンを樹立することを目的に方法論の改良を引き続き試みている。本年度はこれまでのウイルス分離法とクローン樹立法の検討を通じて標準法を確立した。

ア. MAGIC-5A 細胞と磁気粒子による感染者血漿からのウイルス分離

HIV 感染症の確定診断は主に血清学的あるいは遺伝子学的診断法を用いてなされてきたが、多様性に富む HIV のウイルス学的研究にはウイルス分離が「Golden Standard」であることは論を待たない。これまで HIV 陰性ドナーと HIV 感染者の末梢血単核細胞 (PBMC) を共培養する分離法が標準とされてきたが、ドナー血液の入手からウイルスが分離されるまでに数週間から一ヶ月以上を要し、またドナーの個体差により結果が左右される場合もある。さらにレトロスペクティブに保存血漿などからのウイルスを分離することは困難なことが多い。今回、我々が樹立した HIV 感染指示細胞 MAGIC-5A 細胞と磁気粒子を用いることにより、長期保存血漿からの効率的なウイルス分離法を確立した。本法では、概ねコピー数が  $10^4/\text{mL}$  以上の検体からは 2 週間以内の培養でウイルスが分離出来た。早い場合には、3 日間の培養で分離できることもあった。増殖速度が遅い場合には、培養上清中のウイルスを再度磁気ビーズで濃縮し、新しい MAGIC-5A 細胞へ感染させるとより短期間で力価の高いウイルス液が得られウイルス分離が可能ながあった。PBMC を用いた培養法では、多くの場合、特徴的な細胞変性 (CPE) は見られず、培養上清中のウイルス量を定量するまで分離が成功しているかどうかかわからないが、本法で分離に成功した場合には「フクロウの目」のような細胞塊が観察され、容易に判別できる。CPE の出現が明らかでない場合でも、LTR 下流に核仁移行シグナルを付加した EGFP を組み込んだ HIV 感染指示細胞株 HeLa 4.5 LTR-nEGFP を MAGIC-5A 細胞と平行して培養し、感染細胞特異的な蛍光を観察することにより、少ないウイルス増殖を見逃すことが避けられる。本法は、PBMC 共培養法でウイルス分離が困難な時の代替法として有用であると期待される。

[梅木優子、永井美智、巽 正志]

イ. In-Fusion 酵素による One-Step HIV Cloning Strategy

これまで HIV-1/2 ゲノムの 5'- および 3'-half を、ユニークな制限酵素サイトを含む Primer で増幅した後、繋ぎ合わせる「HIV Trapping System」を用いて感染性分子クローンを樹立してきた。この方法によって、高効率に感染性分子クローンを樹立することが出来るが、適当な位置にユニークな制限酵素認識部位を見出すことが困難

な検体も存在した。そこで、制限酵素による繋ぎ合わせを必要としない、Vaccinia virus 由来の相同組換え酵素を用いた In-Fusion Cloning 系の感染性分子クローン作成への応用を試みた。HIV-1/2 の pbs 領域と 3'LTR の Poly A signal 下流領域の塩基配列は多くの HIV-1 Group M 及び HIV-2 Group A/B でそれぞれ保存されているので、これらの領域を相同組換えに利用した。まず、感染性分子クローンを樹立したい HIV-1/2 の subtype/CRF を明らかにする。次に、現在まで作成した感染性分子クローンから同じ subtype/CRF のクローンを選別し、クローニングベクター pMT1 3' 端の *NotI* 認識配列を含むプライマーと pbs 領域を含むプライマーを用いて、pMT1、5'LTR から pbs 領域を含む断片を増幅する。目的の HIV-1/2 プロウイルスを含む感染細胞由来 DNA を精製し、ベクター側断片と 15 塩基が重複するように設計した pbs 領域と Poly A 下流領域から *NotI* 認識配列を含んだプライマーで、pbs から 3' 端までの領域を増幅し、これとベクター側断片を相同組換え酵素存在下で反応させる事で完全長 HIV-1/2 クローンを樹立した。正確性の高い PrimeSTAR Max DNA ポリメラーゼ、あるいは Tks Gflex DNA ポリメラーゼを用いることにより、以前のシステムと変わらない効率で感染性分子クローンが樹立できた。さらに上記の MAGIC-5A 細胞と磁気粒子による感染者血漿からのウイルス分離法と組み合わせることにより、薬剤耐性遺伝子検査において判明した興味ある耐性変異を示す凍結保存検体等を遡って、詳細なウイルス学的解析を行う道を拓く方法論を提供するものと期待される。

[梅木優子、永井美智、巽 正志]

ウ. 多剤耐性 HIV-1 症例からの標準法による感染性分子クローンの樹立

主に TDF、FTC 及び RAL の多剤治療によっても血中ウイルス量抑制が認められなかった 3 症例と、RT 領域に特異な挿入変異が認められた症例から、上記の MAGIC-5A 細胞と磁気粒子によるウイルス分離法と In-Fusion Cloning 系を用い、感染性分子クローンを樹立した。RAL (Raltegravir) は HIV 遺伝子の宿主遺伝子への「組み込み」を担う酵素インテグラーゼを阻害する薬剤で、2007 年米国で世界初のインテグラーゼ阻害剤として認可され、これまでの抗 HIV 薬とはスペクトラムが異なることから、近年先進諸国で、治療失敗症例に用いられている。RAL の耐性化は、活性中心近傍の Q148H/K と N155H 変異が寄与すると報告されているが、今回の 3 症例は、これらとは異なる Y143C/A に変異が認めら

れた臨床例であった。樹立したクローン群は概ね臨床検体の薬剤耐性遺伝子検査で検出された変異を保持していた。これらの感染性分子クローンは、今後汎用が予想される RAL による新たな薬剤耐性獲得機序の解析に有用であるものと期待される。

[伊部史朗 (名古屋医療センター)、杉浦 互、梅木優子、永井美智、巽 正志]

#### エ. 中国雲南省由来組換え体 CRF08\_BC HIV-1 クローンの樹立

これまで主要な HIV-1 サブタイプや組換え型流行株 (CRF) の感染性分子クローンが整備されてきたが、今回、中国本土の主要な流行株のひとつで、感染研検体パネルにも 1 検体含まれる事が判明した CRF08\_BC の感染性分子クローンを樹立した。2000 年初期に中国雲南省文山、大理及び紅河で分離された HIV-1 CRF08\_BC 感染 MAGIC-5A 細胞からプロウイルスを含む DNA を精製し、上記の In-Fusion Cloning 系を用いてゲノム完全長を含むクローンを得た。トランスフェクト後の培養上清の感染性をスクリーニングし、それぞれの分離ウイルスから 2 クローンを選択した。それらの全ゲノム配列を決定し、系統樹解析およびサブタイプ間組換え構造解析により全て CRF08\_BC に属することを確認した。今後、国内に浸淫する可能性がある CRF の感染診断における標準株が整備された。

[梅木優子、永井美智、草川 茂、武部 豊、巽 正志]

#### (2) 様々な HIV-1 サブタイプ/Group/CRF を検出可能な In-House Real-Time RT-PCR 法の樹立

これまでに当室では、RNA 定量測定用標準品作製への協力や HIV-1 感染診断のために In-House Real-Time RT-PCR 法を用いてきたが、従来法では Group O や一部の組換え型流行株 (CRF) の検出が困難であった。これらの株の検出や、標準品作製の国際協力に対応するために、従来法の改良を試みた。Los Alamos Sequence Database を用いて、登録されている全てのサブタイプ/Group/CRF と出来るだけ相同な領域を調べ、gag MA 領域約 127 bp を増幅するプライマーを設計した。当室で樹立した 12 種類のサブタイプ/Group/CRF の感染性分子クローン 24 クローンを制限酵素 *NarI* で直鎖状にしたものを鋳型に、複数社の SYBR Green を使った Real-Time PCR キットを用いて、増幅効率を検討した。いずれのクローンも DNA 定量値に依存した増幅曲線ならびに Ct 値が得られた。またすべてのクローンに含まれる、ほぼ同じ長さの  $\beta$  ラクタマーゼ遺伝子を増幅するプライマーペ

アと増幅効率を比較したところ、全てのクローンでほぼ同じ効率で増幅することが確認できた。さらに、従来法で値付けされているサブタイプ B 由来 RNA を Real-Time RT-PCR 法で測定したところ、従来法とほぼ同じ値が得られた。この方法は、様々な HIV-1 サブタイプ/Group/CRF のゲノム検出に応用可能であることが示された。

[草川 茂、梅木優子、永井美智、巽 正志]

## IV. その他のレトロウイルスに関する研究

### 1. HTLV-1 に関する研究

#### (1) HTLV-1 感染細胞を標的とする細胞性免疫反応に関する研究

HTLV-1 感染症は ATL (成人 T 細胞白血病) 等の重篤な疾病発症に結びつくことから、その感染・発症の防御法の開発は重要課題である。本研究では、HTLV-1 感染細胞を標的とする有効な細胞性免疫反応の誘導法開発を目的とし、標的抗原候補として最重要と考えられる Tax 抗原特異的細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) 反応の解析を進めることとした。平成 24 年度は、Tax トランスジェニックマウス由来 ATL 細胞を移植したマウスにおける Tax 特異的 CTL 反応誘導を示す結果を得た。

[中村 碧、石井 洋、松岡佐織、鈴木忠樹 (感染病理部)、長谷川秀樹 (感染病理部)、俣野哲朗]

#### (2) プロウイルスの物理的障害による HTLV-1 感染細胞増殖の抑制

根治療法や特異的分子療法が存在しない HTLV-1 感染症に対し、新たな治療法の開発が求められている。これを達成するため、我々は HTLV-1 LTR を標的とした新たな治療分子として ZFN に着目した。様々な HTLV-1 株で保存されている LTR 領域を認識して DNA を損傷する分子デザインを試み、2 組の ZFN を合成した。これらの治療分子を HTLV-1 により形質転換したヒト T 細胞株および ATL に由来する HTLV-1 陽性ヒト T 細胞に MLV ベクターを用いて導入し、ペアの ZFN が発現した際の細胞増殖効率を細胞のクローニング効率および代謝に基づく発色法により評価した。その結果 HTLV-1 陽性ヒト T 細胞で増殖抑制が認められた。この活性は HTLV-1 非感染ヒト T 細胞では認められなかった。さらに ZFN によるプロウイルスゲノムの物理的損傷を ZFN 発現 ATL 細胞クローンにて解析した。恒常的に ZFN を発現する HTLV-1 陽性 ATL 細胞株 S1T 細胞クローンから回収した LTR 配列において ZFN 標的部位特異的に様々な変異導入が認められた。さらに、HTLV-1 陽性 ATL 細胞株 ED の NOJ マ

ウスにおける造腫瘍性は ZFN により有意に阻害された。ZFN は HTLV-1 非感染細胞には影響を与えず、HTLV-1 感染細胞の増殖を選択的に阻害し、且つプロウイルスを不可逆的に損傷する活性があるため、新たな作用機序に基づく HTLV-1 感染症に対する特異性の高い治療・予防分子として利用できると期待される。

[武田 哲、田中 淳 (大阪大学)、岡田誠治 (熊本大学) 駒野 淳 (大阪府立公衆衛生研究所) ]

## 2. カニクイザルフォーミーウイルスに関する研究

フォーミーウイルス(foamy virus)はレトロウイルス科 スプーマウイルス亜科に属し、サル、ウシ、ウマ、ネコ等に自然感染していることが知られている。そこで、実験用サルにおけるフォーミーウイルスの感染状況を調べるため、カニクイザル腎細胞および PBMC 等より得られた DNA について、インテグラーゼ領域を標的に Nested PCR および遺伝子解析を行った。その結果、遺伝学的には、近縁のアカゲザル由来のウイルスとは明瞭に異なっていたいくつかのフォーミーウイルスの遺伝子が同定された。幾つかのクラスターに分けることができ、宿主の原産地の違いを反映しているものと考えられた。

[阪井弘治、網康至 (動物管理室)、須崎百合子 (動物管理室)、俣野哲朗]

## 品質管理に関する業務

### I. 行政検査

#### 1. 体外診断薬承認前試験

本年度は 1 件の体外診断薬の承認前試験申請を受理し承認前試験を執行した。

[草川 茂、巽 正志]

### II. HIV 感染診断のための標準品整備

#### 1. 日赤献血由来陽性検体からなる国内感染者 HIV 感染症検体パネル整備

国内で市販される HIV 感染診断キットの公的試験を第 2 室は担っている。現在診断キットの性能試験に用いている陽性検体の多くは HIV-1 流行初期の米国血液銀行より入手した血漿を供試している。HIV 感染診断キットの性能も技術革新により年々改良され、現在では第 1 次スクリーニング試験として抗原・抗体同時測定系が推奨され、ウインドウ期を短縮するため HIV-1 p24 gag 抗原検出感度が更に改良された診断キットが欧米先進国において既に市場に導入されている。感染者増加が続く本邦においては、感度と特異性に優れた HIV 感染診断キットの早期導入は感染者の早期発見と適切な治療の開始のみ

ならず、感染者の増加に歯止めをかけるため第一義的に重要であるが、これまで承認申請に必要な国内感染者検体の入手が個人情報保護の側面から困難であったため、承認前試験申請に遅延をきたす例が多かった。この現状を改善するため、日赤より 2004 年度から 2006 年度にわたり HIV 陽性 84 検体と陰性 50 検体の譲渡を受けた。これらの検体は全て当室で分子遺伝学的特性付けを行い、また現在 HIV 感染診断キットを販売している主要な数社の協力を得て全検体の特性を検討した上で選別し、陽性 80 検体及び陰性 20 検体からなる国内感染者 HIV 感染症検体パネルを整備した。またパネル運営委員会規程など公正な運営に必要なシステムを構築した。診断キットメーカーからなる臨床診断薬協会を通じた説明会などを開催し運営実用化に向けて努めてきたが、この程平成 25 年度から 1 年間の試験運用が開始され、平成 26 年度から正式運用を予定し、本標準パネルが正式に感染研の事業として予算化される運びとなった。

[巽 正志、水落利明(血液・安全性研究部)、百瀬俊也、柚木久雄、日野 学、田所憲治(日赤血液事業本部中央研究所) ]

#### 2. HIV 感染症検体パネルの特性付け

HIV 感染診断キット及び HIV-1 RNA 定量測定キットの性能は、技術革新により多様性に富む様々な HIV-1/2 株に対応すべく年々改良されている。特に HIV-1 RNA 定量測定キットは、キットにより HIV-1 ゲノムの標的領域が異なることから、国内感染者由来感染研 HIV 標準パネルの全ゲノムの配列決定を試みている。今年度はパネル構成全検体の *pol*\_PR、\_RT、\_IN 領域の塩基配列を決定し系統樹解析をしたところ、既にパネル整備時に行った p17 gag 及び *env* C2/V3 領域の系統樹解析と同等な成績が得られた。解析した IN 領域は HIV-1 RNA 定量測定キットの標的領域のひとつであることから、感染研 HIV 標準パネルの標準品としての価値を高めるものと考えられる。今後は更に他のゲノム領域についても配列決定を進める予定である。

[梅木優子、永井美智、草川 茂、巽 正志]

#### 3. 各種サブタイプ/CRF 感染性分子クローン由来大腸菌発現 p24 gag 抗原発現と精製の試み

各種サブタイプ/CRF 感染性分子クローンをを用いた抗原・抗体同時測定系の感度試験用標準パネルの可能性の目処は立ちつつあるが、これらの抗原濃度はある抗原測定系で計測した濃度であることから検出感度はあくまでも相対的な評価になる。また感染性分子クローンの発現

により得られたウイルスを溶解処理してその感染性を除去しても配布に当たっての取扱いは安全上配慮を要する。そこで大腸菌における HIV-1 p24 gag タンパク抗原の発現と精製を試みている。各種感染性分子クローン（サブタイプ A: 6、サブタイプ A mutant: 4、CRF01\_AE: 5、CRF02\_AG: 4、サブタイプ B: 7、サブタイプ D: 2、サブタイプ C: 4、サブタイプ F: 2、サブタイプ G: 2、Group O: 2）を鋳型に His-Tag を付加した p24 gag を発現・精製して 3 種類の p24 gag 検出 ELISA 測定系（Clontec; Lenti-X p24 Rapid Titer Kit、Zeptomatrix; HIV-1 p24 Antigen ELISA、Innogenetics; INNOTEST HIV Antigen mAb）で解析したところ、欧州で HIV-1 p24 Ag 検出の標準として用いられている INNOTEST HIV Antigen mAb では、各種サブタイプ/CRF の p24 gag 抗原を検出したが、実験用の 2 種のキットは、サブタイプ B 以外は検出できないか、検出感度が著しく低かった。今後主要なサブタイプ/CRF の p24 gag 精製抗原パネルを整備し、第四世代抗原・抗体同時測定系の抗原感度比較試験における標準とすべく進めていく。

[梅木優子、平野梨恵、永井美智、巽 正志]

#### 4. WHO 主催 1st HIV-1 CRF Panel 国際標準品作製への参加

本年度 WHO 主催の 1st HIV-1 CRF Panel 定量測定用国際標準品作製のため 11 カ国 15 機関の研究室が HIV-1 CRF 10 標準品候補品を測定することになり、日本では当室が参加し In-House Real-Time RT-PCR 法で測定、報告した。各国からの測定値がまとめられ、次回に開催される Expert Committee on Biological Standard で討議され国際標準単位を取り決めることとなった。

[草川 茂、巽 正志]

### 国際協力関係業務

**I. 平成 24 年度 JICA とエイズ研究センター共催による JICA 研修員受入事業「HIV 感染診断とモニタリングのための実験室検査技術」**（平成 24 年 6 月 11 日-7 月 13 日）

現在世界的に拡大を続けている HIV-1 感染、AIDS 発症の予防のためには、HIV-1 の蔓延状況の正確な把握が欠かせない。このためには確固とした診断技術に基づいた HIV-1 感染診断が必須である。近年 HIV-1 の感染診断は従来の感染の有無のみを判断する血清学的診断に加えて、感染ウイルスの質、量を知ることができる PCR 法に基づいた診断法が重視されるようになってきている。しかし、現在感染の中心となっている第三世界では必ずしもこれらの診断技術が確立されていないのが現状である。これ

らの状況に対応するため当センターでは JICA との共催により第三世界の研修員を対象に HIV-1 の感染診断のための技術講習コースを毎年 1 回開催している。過去 4 フェーズ（各フェーズ 5 年間、前フェーズから 3 年間）に渡って血清診断を中心とした研修を行ってきた。第 3 フェーズでは、近年の核酸に基づいた診断技術への需要に答えて「HIV 感染者のケアとマネジメントのための高度診断技術」と名称を改め PCR や塩基配列解析などを含めた研修を行った。そして平成 20 年度からは、途上国のナショナルレファレンスラボ（またはそれに準ずる組織）に HIV 感染・エイズの診断とモニタリングに必要な理論的背景知識およびそれらの検査技術の普及を図るため、「診断とモニタリングのための HIV 感染検査マネジメント」というコース名で研修を 3 年間実施した。本年度は、昨年度から 3 カ年で策定された「HIV 感染診断とモニタリングのための実験室検査技術」の第 2 回を実施した。平成 24 年度は、中国、ガーナ、ケニア、ミャンマー、スリランカ、タンザニア、ジンバブエの 7 カ国 12 名の研修員を対象に、5 週間にわたって村山庁舎を中心として技術研修を行った。研修内容は診断に必要な関連分野の講義、診断技術実習、施設訪問等を組み合わせたもので、実習は 4 名ずつ 3 班に分けて行った。研修員に好評を博してきた「PCR ワークショップ」は 3 日間実施した。これまでと同様に、研修員が主体となり希望する PCR 関係の実験や塩基配列解析を行い、学習した実験技術・解析方法の確実な習得を目指した。研修員の積極的な参加を得て高い成果をあげることが出来た。

[村上 努、仲宗根正、鈴木寿子、西澤雅子、武部 豊、巽 正志、阪井弘治、武田 哲、藤野真之、森 一泰、石川晃一、竹村太地郎、松岡佐織、山本浩之、俣野哲朗、杉山和良(バイオセーフティ管理室)、伊木繁雄 (バイオセーフティ管理室)、横田恭子(免疫部)、椎野禎一郎(感染症情報センター)、大石和徳 (感染症情報センター)、Jintana Ngamvithayapong-Yanai(財団法人結核予防会結核研究所)、渡辺恒二(独立行政法人国立国際医療研究センター)、小柳義夫(京都大学)、若杉なおみ(筑波大学)、吉田レイミント (長崎大学)、増田道明(獨協医科大学)、大和田尚 (日本赤十字社中央血液研究所)]

### II. その他

1. JICA 研修員受入事業「HIV 感染診断とモニタリングのための実験室検査技術」のフォローアップ協力調査  
(平成 24 年 8 月 5 日-8 月 17 日)

技術協力プロジェクト、エイズ対策実施機関、国際機関等および研修員からのヒアリングにより JICA エイズ

国際研修と当該国での技術協力プロジェクトとのさらなる連携の強化し、今後の研修内容のよりレベルアップと効率化に資することを目的として、ガーナおよびタンザニアの H24 年度（またはそれ以前の直近）の研修員の勤務地および関連施設を視察した。今回訪問したガーナおよびタンザニアの研修員はそのほとんどが実験室内で指導的立場にあることもあり、アクションプランで示した内容をほぼ実施するとともに日本で学習した研修内容を検査室の管理に活用していることが確認できた。さらに、これらの国々におけるニーズもよく把握でき、今後の研修コースの内容にそれらを反映できると考えられる。したがって、今後も検査室の責任者クラス（ラボヘッド、ラボマネージャー）を研修員の候補とするのがよいと思われる。ガーナ、タンザニア両国の HIV 検査室の現状から、今後しばらく研修内容において強化すべき項目として、（１）実験室（検査室）のマネジメントの知識および技術（２）薬剤耐性ウイルス出現のモニタリングおよび解析に関する基礎知識および技術が挙げられ、さらに、（３）国連機関等（WHO, CDC 他）が指導している検査（室）の標準化や認定制度の内容を検討し、我々の研修内容にどのように盛り込めるか検討する必要がある。さらに、可能な限り当該国で実施中の HIV/エイズ（および保健関係）の JICA 技術プロジェクトとの有機的な連携を図る方を JICA の協力のもとに実施することも重要であると考えられる。

[石川晃一、加藤 恵（JICA 東京）、村上 努]

2. 平成 24 年度 JICA と国立病院機構熊本医療センター共催による「次の 10 年に向けての AIDS の予防と対策」研修コース 講師（平成 25 年 3 月 11 日）[武部 豊]

## 研修業務

1. 開智学園高校の生徒を対象に HIV に関する講義 感染研（平成 24 年 11 月 8 日）[石川晃一]

## 発表業績一覧

### I. 誌上発表

#### 1. 欧文発表

1) Nomura T, Yamamoto H, Shiino T, Takahashi N, Nakane T, Iwamoto N, Ishii H, Tsukamoto T, Kawada M, Matsuoka S, Takeda A, Terahara K, Tsunetsugu-Yokota Y, Iwata-Yoshikawa N, Hasegawa H, Sata T, Naruse TK, Kimura A, Matano T: Association of major histocompatibility complex class I haplotypes with

disease progression after simian immunodeficiency virus challenge in Burmese rhesus macaques. *J Virol* 86:6481-6490, 2012.

- 2) Tee KK, Kamarulzaman A, Matano T, Takebe Y: Phylodynamic inference of infectious diseases caused by the human immunodeficiency virus, enterovirus 71, and the 2009 swine-origin human influenza virus. *Future Virol* 7:403-412, 2012.
- 3) Ohtani H, Naruse TK, Iwasaki Y, Akari H, Ishida T, Matano T, Kimura A: Lineage-specific evolution of T-cell immunoglobulin and mucin domain 1 gene in the primates. *Immunogenetics* 64:669-678, 2012.
- 4) Nomura T, Matano T: Association of MHC-I genotypes with disease progression in HIV/SIV infections. *Front Microbio* 3:234, 2012.
- 5) Kurihara K, Takahara Y, Nomura T, Ishii H, Iwamoto N, Takahashi N, Inoue M, Iida A, Hara H, Shu T, Hasegawa M, Moriya C, Matano T: Immunogenicity of repeated Sendai viral vector vaccination in macaques. *Microbes Infect* 14:1169-1176, 2012.
- 6) Nakasone T, Murakami T, Yamamoto N: Double oral administrations of emtricitabine/tenofovir prior to virus exposure protects against highly pathogenic SHIV infection in macaques. *Jpn J Infect Dis* 65:345-349, 2012.
- 7) Miyauchi K, Urano E, Takeda S, Murakami T, Okada Y, Cheng K, Yin H, Kubo M, Komano J: Toll-like receptor (TLR) 3 as a surrogate sensor of retroviral infection in human cells. *Biochem Biophys Res Commun* 424:519-523, 2012.
- 8) Yokoyama M, Naganawa S, Yoshimura K, Matsushita S, Sato H: Structural Dynamics of HIV-1 Envelope Gp120 Outer Domain with V3 Loop. *PLoS ONE* 7(5): e37530, 2012.
- 9) Ablordey A, Amissah DA, Aboagye IF, Hatano B, Yamazaki T, Sata T, Ishikawa K, Katano H: Detection of *Mycobacterium ulcerans* by the loop mediated isothermal amplification method. *PLoS Negl Trop Dis* 6(4):e1590, 2012.
- 10) Sugimoto C, Nakamura S, Hagen SI, Tsunetsugu-Yokota Y, Villinger F, Ansari AA, Suzuki Y, Yamamoto N, Nagai Y, Picker LJ, Mori K: Glycosylation of SIV influences immune-tissue targeting during primary infection that leads to immunodeficiency or viral control. *J Virol* 86: 9323-9336, 2012.
- 11) Li Z, He X, Wang Z, Xing H, Li F, Yang Y, Wang Q,



- Takebe Y, Shao Y: Tracing the origin and history of HIV-1 subtype B' epidemic by near full-length genome analyses. *AIDS* 26(7): 877-884, 2012.
- 12) An M, Han X, Xu J, Chu Z, Jia M, Wu H, Lu L, Takebe Y, Shang H: Reconstituting the epidemic history of HIV strain CRF01\_AE among men who have sex with men (MSM) in Liaoning, northeastern China: implications for the expanding epidemic among MSM in China. *J Virol* 86(22):12402-12406, 2012.
- 13) Chow WZ, Al-Darraj H, Lee YM, Takebe Y, Kamarulzaman A, Tee KK: Genome sequences of a novel HIV-1 CRF53\_01B identified in Malaysia. *J Virol* 86(20):11398-11399, 2012.
- 14) Ng KT, Ong LY, Takebe Y, Kamarulzaman A, Tee KK: Genome sequence of a novel HIV-1 circulating recombinant form 54\_01B from Malaysia. *J Virol* 86(20):11405-11406, 2012.
- 15) He X, Xing H, Ruan Y, Hong K, Cheng C, Hu Y, Xin R, Wei J, Feng Y, Hsi JH, Takebe Y, Shao Y; Group for HIV Molecular Epidemiologic Survey: A comprehensive mapping of HIV-1 genotypes in various risk groups and regions across China based on a nationwide molecular epidemiologic survey. *PLoS One* 7(10):e47289, 2012.
- 16) Ode H, Nakashima M, Kitamura S, Sugiura W, Sato H: Molecular dynamics simulation in virus research. *Front Microbiol* 3:258, 2012.
- 17) Miyamoto T, Nakayama EE, Yokoyama M, Ibe S, Takehara S, Kono K, Yokomaku Y, Pizzato M, Luban J, Sugiura W, Sato H, Shioda T: The carboxyl-terminus of human immunodeficiency virus type 2 circulating recombinant form 01\_AB capsid protein affects sensitivity to human TRIM5alpha. *PLoS One* 7(10):e47757, 2012.
- 18) Matsunaga S, Sawasaki T, Ode H, Morishita R, Furukawa A, Sakuma R, Sugiura W, Sato H, Katahira M, Takaori-Kondo A, Yamamoto N, Ryo A: Molecular and enzymatic characterization of XMRV protease by a cell-free proteolytic analysis. *J Proteomics* 75(15):4863-4873, 2012.
- 19) Kitamura S, Ode H, Nakashima M, Imahashi M, Naganawa Y, Kurosawa T, Yokomaku Y, Yamane T, Watanabe N, Suzuki A, Sugiura W, Iwatani Y: The APOBEC3C crystal structure and the interface for HIV-1 Vif binding. *Nat Struct Mol Biol* 19(10):1005-1010, 2012.
- 20) Hirano A, Ikemura K, Takahashi M, Shibata M, Amioka K, Nomura T, Yokomaku Y, Sugiura W: Short communication: lack of correlation between UGT1A1\*6, \*28 genotypes, and plasma raltegravir concentrations in Japanese HIV type 1-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 28(8):776-779, 2012.
- 21) Bunupuradah T, Imahashi M, Iampornsri T, Matsuoka K, Iwatani Y, Puthanakit T, Ananworanich J, Sophonphan J, Mahanontharit A, Naoe T, Vonthanak S, Phanuphak P, Sugiura W: Association of APOBEC3G genotypes and CD4 decline in Thai and Cambodian HIV-infected children with moderate immune deficiency. *AIDS Res Ther* 9(1):34, 2012.
- 22) Nomaguchi M, Yokoyama M, Kono K, Nakayama EE, Shioda T, Saito A, Akari H, Yasutomi Y, Matano T, Sato H, Adachi A: Gag-CA Q110D mutation elicits TRIM5-independent enhancement of HIV-1mt replication in macaque cells. *Microbes Infect* 15:56-65, 2013.
- 23) Takahashi N, Nomura T, Takahara Y, Yamamoto H, Shiino T, Takeda A, Inoue M, Iida A, Hara H, Shu T, Hasegawa M, Sakawaki H, Miura T, Igarashi T, Koyanagi Y, Naruse TK, Kimura A, Matano T: A novel protective MHC-I haplotype not associated with dominant Gag-specific CD8+ T-cell responses in SIVmac239 infection of Burmese rhesus macaques. *PLoS One* 8:e54300, 2013.
- 24) Harada S, Yoshimura K, Yamaguchi A, Boonchawalit S, Yusa K, Matsushita S: Impact of antiretroviral pressure on selection of primary HIV-1 envelope sequences in vitro. *J Gen Virol* 94: 933-943, 2013.
- 25) Narumi T, Arai H, Yoshimura K, Harada S, Hirota Y, Ohashi N, Hasimoto C, Nomura W, Matsushita S, Tamamura H: Lead optimization of the aromatic substituents of CD4 mimics as HIV entry inhibitors. *Bioorg Med Chem* 21(9): 2518-2526, 2013.
- 26) Kuwata T, Takak K, Yoshimura K, Enomoto I, Wu F, Ourmanov I, Hirsch VM, Yokoyama M, Sato H, Matsushita S: Conformational epitope consisting of the V3 and V4 loops as a target for potent and broad neutralization of simian immunodeficiency viruses. *J Virol* 87(10): 5424-5436, 2013.
- 27) Kuwata T, Takaki K, Enomoto I, Yoshimura K, Matsushita S: Increased infectivity in human cells and resistance to antibody-mediated neutralization by truncation of the SIV gp41 cytoplasmic tail. *Front Microbiol* 4: 117, 2013.
- 28) Kobayashi T, Fukushima K, Sannan T, Saito N, Takiguchi

- Y, Sato Y, Hasegawa H, Ishikawa K: Evaluation of the Effectiveness and Safety of Chitosan Derivatives as Adjuvants for Intranasal Vaccines. *Viral Immunol* 26: 133-142, 2013.
- 29) Nomura W, Hashimoto C, Suzuki T, Ohashi N, Fujino M, Murakami T, Yamamoto N, Tamamura H: Multimerized CHR-derived peptides as HIV-1 fusion inhibitors. *Bioorg Med Chem* 21(15): 4452-4458, 2013.
- 30) Takemura T, Kawamata M, Urabe M, Murakami T: Cyclophilin A-dependent restriction to capsid N121K mutant human immunodeficiency virus type 1 in a broad range of cell lines. *J Virol* 87(7): 4086-4090, 2013.
- 31) Checkley MA, Lutttge BG, Mercredi PY, Kyere SK, Donlan J, Murakami T, Summers MF, Cocklin S, Freed EO: Reevaluation of the requirement for TIP47 in human immunodeficiency virus type 1 envelope glycoprotein incorporation. *J Virol* 87(6): 3561-3570, 2013.
- 32) Narumi T, Aikawa H, Tanaka T, Hashimoto C, Ohashi N, Nomura W, Kobayakawa T, Takano H, Hirota Y, Murakami T, Yamamoto N, Tamamura H: Low-molecular-weight CXCR4 ligands with variable spacers. *Chem Med Chem* 8(1): 118-124, 2013.
- 33) Nakasone T, Kumakura S, Yamamoto M, Murakami T, Yamamoto N: Single oral administration of the novel CXCR4 antagonist, KRH-3955, induces an efficient and long-lasting increase of white blood cell count in normal macaques, and prevents CD4 depletion in SHIV-infected macaques: a preliminary study. *Med Microbiol Immunol*, in press.
- 34) Tanaka A, Takeda S, Kariya R, Matsuda K, Urano E, Okada S, Komano J: A novel therapeutic molecule against HTLV-1 infection targeting provirus. *Leukemia*, in press.
- 35) Kondo M, Lemey P, Sano T, Itoda I, Yoshimura Y, Sagara H, Tachikawa N, Yamanaka K, Iwamuro S, Matano T, Imai M, Kato S, Takebe Y: Emergence in Japan of an HIV-1 variant associated with MSM transmission in China: First indication for the international dissemination of the Chinese MSM lineage. *J Virol*, in press.
2. 和文発表
- 1) 中村 碧, 俣野哲朗: HIV に対する治療ワクチン. 日本臨床 特集: 抗ウイルス薬. 日本臨床社 70(4):676-680, 2012.
- 2) 石川晃一: アフリカに暮らして ガーナ共和国野口記念医学研究所での HIV/AIDS 研究. (多摩アフリカセンター、少年ケニアの友東京支部編) 春風社, p80-p91, 2012.
- 3) 渡邊綱正, 杉浦互, 田中靖人: HIV 合併例を含めた B 型急性肝炎症例の検討. わが国における急性肝炎の現状 全国調査 2008-2011. 中外医学社, p76-p79, 2012.
- 4) 都築智之, 岩瀬弘明, 島田昌明, 平嶋 昇, 日比野祐介, 龍華庸光, 齋藤雅之, 玉置 大, 神谷麻子, 横井美咲, 横幕能行, 藤崎誠一郎, 杉浦 互, 後藤秀実: 当院における HIV、HCV 重複感染症例に対するペグインターフェロン、リバビリン併用療法の治療成績. 日本消化器病学会雑誌. 109(7):1186-1196, 2012.
- 5) 渡邊綱正, 横幕能行, 杉浦 互, 田中靖人: HIV 合併 HBV 感染例において核酸アナログ add-on ペグインターフェロン併用療法による HBs 抗原セロコンバージョンの可能性. 肝臓. 53(2):PA678, 2012.
- 6) 渡邊綱正, 杉浦 互, 田中靖人: B 型肝炎診療「ウイルス増殖と免疫反応から」 HIV 治療に伴う B 型肝炎免疫再構築症候群の検討. 肝臓. 53(3):PA95, 2012.
- 7) 横幕能行, 杉浦 互: Information and Communication Technology(ICT)による HIV 診療支援の可能性. 日本エイズ学会誌. 14(1): 31-33, 2012.
- 8) 渡邊綱正, 横幕能行, 今村淳治, 杉浦 互, 田中靖人: HIV 合併 HBV 感染例に対するペグインターフェロン治療. 日本エイズ学会誌. 14(4):P404, 2012.
- 9) 白阪琢磨, 杉浦 互, 瀧永博之: 薬剤耐性を検証する一 ART の新時代. HIV 感染症と AIDS の治療. 3(2): 16-22, 2012.
- 10) 杉浦 互, 服部純子, 横幕能行, 松田昌和: 日本国内で流行する HIV の動向、2003~2011 年. 病原微生物検出情報. 33: 235-236, 2012.
- 11) 杉浦 互: わが国の新規未治療症例における薬剤耐性 HIV の出現状況. *Confronting HIV*. (42): 8-9, 2012.
- II. 学会発表
1. 国際学会
- 1) Takebe Y, Saucedo CJ, Lund G, Uenishi R, Knetman N, Wakita T, McMahon JB, O'Keefe BR: Potent *in vitro* and *in vivo* anti-HCV activity of the red algal lectin, griffithsin: protection against HCV challenge in human hepatocyte-engrafted Alb-uPA/SCID mouse model. 25th International Conference of Antiviral Research (ICAR 2012), Apr 17, 2012, Sapporo, Japan.
- 2) Nomura T, Yamamoto H, Matano T: Characterization of latent viral genome sequences in SIV controllers. CSHL

- Meeting on Retroviruses, May 21-26, 2012, Cold Spring Harbor, NY, USA.
- 3) Takemura T, Kawamata M, Urabe M, Murakami T: A capsid mutation at Asn 121 induces the CypA dependent restriction in the cell lines in which CypA expression is not high. CSHL Meeting on Retroviruses, May 21-26, 2012, Cold Spring Harbor, NY, USA.
  - 4) Murakami T, H. Wu, Kawamata M, Hayashi K, Chiba J, Takemura T: Functional analysis of Rab11a in HIV-1 assembly. CSHL Meeting on Retroviruses, May 21-26, 2012, Cold Spring Harbor, NY, USA.
  - 5) Kitamura S, Ode H, Nakashima M, Suzuki A, Watanabe N, Sugiura W, Iwatani Y: Conformational conservation of the HIV-1 Vif-binding interface on APOBEC3C, DE, and F. CSHL Meeting on Retroviruses, May 21-26, 2012, Cold Spring Harbor, NY, USA.
  - 6) Kitamura S, Ode H, Nakashima M, Imahashi M, Naganawa Y, Yokomaku Y, Suzuki A, Watanabe N, Sugiura W, Iwatani Y: The APOBEC3C crystal structure and the interface for HIV-1 Vif interaction. CSHL Meeting on Retroviruses, May 21-26, 2012, Cold Spring Harbor, NY, USA.
  - 7) Matano T: Current progress in development of an AIDS vaccine. Soft Opening Research Hospital of Tropical & Infectious Disease, Airlangga University, May 28, 2012, Surabaya, Indonesia.
  - 8) Suzuki K, Ode H, Fujino M, Masaoka T, Hattori J, Yokomaku Y, Iwatani Y, Suzuki A, Watanabe N, Sugiura W: Molecular and structural analysis of darunavirresistant HIV-1 protease. International Workshop on HIV&Hepatitis Virus Drug Resistance and Curative Strategies, Jun 5-9, 2012, Sitges, Spain,
  - 9) Nishizawa M, Heneine W, Johnson JA, Sugiura W: Application of allele-specific PCR for identifying minority drug-resistant populations that impact salvage therapies. 7th International Workshop on HIV Transmission, Jul 19-20, 2012, Washington, DC, USA.
  - 10) Sugiura W: Transmitted resistance in Africa. 7th International Workshop on HIV Transmission, Jul 19-20, 2012, Washington, DC, USA.
  - 11) Takahara Y, Nakamura M, Matsuoka S, Sakawaki H, Miura T, Igarashi T, Koyanagi Y, Naruse T, Kimura A, Matano T: Impact of therapeutic vaccination on CTL immunodominance and viral suppression in SIV-infected rhesus macaques under HAART. Towards an HIV cure, Pre-conference symposium and 19th International AIDS Conference, Jul 21 & Jul 22-27, 2012, Washington, DC, USA.
  - 12) Harada S, Arai H, Narumi T, Tamamura H, Matsushita S, Yoshimura K: In vitro induction of ten CD4 mimic small compounds, NBD-556 and its analogues, resistant variants using primary R5 HIV-1. 19th International AIDS Conference, Jul 22-27, 2012, Washington, DC, USA.
  - 13) Hattori J, Shigemi U, Hosaka M, Okazaki R, Iwatani Y, Yokomaku Y, Sugiura W. Socio-demographic analysis of treatment-naïve HIV-1-positive populations with recent or long-term infection estimated by bed assay in Japan. 19th International AIDS Conference, Jul 22-27, 2012, Washington, DC, USA.
  - 14) Matano T: Analyses of vaccine-based SIV control associated with MHC-I haplotypes. NIH/NIAID/VRC Seminar, Jul 25, 2012, Bethesda, MD, USA.
  - 15) Ishii H, Matano T: Impact of cytotoxic T lymphocyte responses on simian immunodeficiency virus replication in rhesus macaques. 2012 International Student Research Forum, Aug 7, 2012, Omaha, NE, USA.
  - 16) Shibata M, Takahashi M, Fukushima N, Yamaguchi F, Nomura T, Yokomaku Y, Sugiura W: No change of Plasma darunavir concentrations by switching from ritonavir softcapsule to tablet. New Zealand Pharmacist's Association Conference, Aug 31-Sep 2, 2012, Auckland, New Zealand.
  - 17) Iwamoto N, Takahashi N, Nomura T, Yamamoto H, Matano T: Efficacy of vaccine-induced Vif-specific CTL responses against SIVmac239 infection: implications for antigen design in AIDS vaccines. AIDS Vaccine 2012, Sep 10, 2012, Boston, MA, USA.
  - 18) Nakamura M, Takahara Y, Matsuoka S, Matano T: Efficacy of CTL induction by vaccination under antiretroviral therapy in SIV-infected rhesus macaques. 11th Awaji International Forum on Infection and Immunity, Sep 13, 2012, Awaji, Japan.
  - 19) Matano T: Impact of MHC genotypes on HIV infection and disease control. NIHE Seminar, Sep 21, 2012, Hanoi, Vietnam.
  - 20) Ishikawa K, Research collaboration between National Institute of Infectious Diseases (NIID) and Noguchi Memorial Institute for Medical Research (NMIMR), Univ Ghana: Conservation and sustainable use of Ghanaian

- wildlife: Summary and future plan 2012. JSPS Asian African Platform Project Seminar, Sep 27, 2012, Kyoto.
- 21) Matano T: SIV control by vaccine-based Gag/Vif-specific CTL induction. 14th Annual International Meeting, Institute of Human Virology, Oct 16, 2012, Baltimore, MA, USA.
- 22) Shibata M, Takahashi M, Kuwahara T, Nomura T, Yokomaku Y, Sugiura W: No change of plasma darunavir concentrations by switching from ritonavir softcapsule to tablet Determination of rilpivirine (TMC-278) plasma concentrations by the conventional LC-MS method. Australasian HIV/AIDS Conference 2012, Oct 17-19, 2012, Melbourne, Australia.
- 23) Matano T: Stable viral control in the presence of silent proviruses in a macaque AIDS model. 13th Kumamoto AIDS Seminar GCOE Joint International Symposium, Oct 24-26, 2012, Kumamoto, Japan.
- 24) Iwamoto N, Takahashi N, Nomura T, Yamamoto H, Matano T: SIV control by prophylactic vaccination resulting in Gag/Vif-specific CTL induction in the acute phase. 13th Kumamoto AIDS Seminar GCOE Joint International Symposium, Oct 24-26, 2012, Kumamoto, Japan.
- 25) Harada S, Boonchawalit S, Narumi T, Tamamura H, Matsushita S, Yoshimura K: In vitro induction of twelve CD4 mimic small compounds, NBD-556 and its analogues, resistant variants using primary R5 HIV-1. 13th Kumamoto AIDS Seminar GCOE Joint International Symposium, Oct 24-26, 2012, Kumamoto, Japan.
- 26) Takahashi N, Nomura T, Takahara Y, Yamamoto H, Naruse T, Kimura A, Matano T: A protective MHC-I haplotype not associated with Gag-specific CD8<sup>+</sup> T-cell responses in SIVmac239 infection of rhesus macaques. 30th Annual Symposium on Nonhuman Primate Models for AIDS, Oct 25, 2012, San Antonio, TX, USA.
- 27) Shibata M, Takahashi M, Nomura T, Yokomaku Y, Sugiura W: Determination of rilpivirine (TMC-278) plasma concentrations by the conventional LC-MS method. 11th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Nov 11-15, 2012, Glasgow, UK.
- 28) Sugiura W: Spreading dynamics and networks of HIV-1 CRF01\_AE in Japan revealed by molecular phylodynamic analysis. 14th ASEAN Conference of Clinical Laboratory Sciences in conjunction with the 48th PAMET Annual Convention, Nov 27-30, 2012, Manila, Philippines.
- 29) Nomura T, Iwamoto N, Ishii H, Yamamoto H, Matano T: Sustained SIV control without accumulation of proviral genome mutations. HIV Vaccines (X2), Keystone Symposia, Feb 12, 2013, Keystone, CO, USA.
- 30) Nomura T, Ishii H, Iwamoto N, Yamamoto H, Matano T: Stable SIV Control in the Presence of Silent Proviruses. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2013), Mar 3-6, 2013, Atlanta, GA, USA.
- 31) Yoshimura K, Harada S, Boonchawalit S, Matsushita S: Impact of Maraviroc-resistant and Low CCR5-adapted Mutations Induced in vitro Passage on Sensitivity to Anti-Env Neutralizing Antibodies. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections(CROI 2013), Mar 3-6, 2013, Atlanta, GA, USA.
- 32) Harada S, Boonchawalit S, Narumi T, Tamamura H, Matsushita S, Yoshimura K: CD4 Mimic Small Compounds, NBD-556 and Its Analogues Bind at 3 Amino Acid Positions in the gp120 CD4 Cavity. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2013), Mar 3-6, 2013, Atlanta, GA, USA.
- 33) Matano T: Possible Contribution of Gag/Vif/Nef-specific CD8T-cell Responses to SIV Control. Miami CFAR (Center for AIDS Research) Seminar, Mar 8, 2013, Miami, FL, USA.
- 34) Matano T: Viral control mechanisms in a macaque AIDS model. US-Japan Cooperative Medical Science Program, Joint Meeting of the AIDS Panels, Mar 13, 2013, Singapore.

## 2. 国内学会

- 1) 伊部史朗, 近藤真規子, 今村淳治, 横幕能行, 杉浦 互: HIV-1/HIV-2 重複感染疑い例における血清学のおよび遺伝子学的精査解析. 第 86 回日本感染症学会総会, 2012 年 4 月 25-26 日, 長崎.
- 2) 今村淳治, 横幕能行, 片野晴隆, 安岡 彰, 杉浦 互: 名古屋医療センターにおけるカポジ肉腫発症エイズ患者数の動向. 第 86 回日本感染症学会総会, 2012 年 4 月 25-26 日, 長崎.
- 3) 松田昌和, 服部純子, 今村淳治, 横幕能行, 杉浦 互: 遺伝子配列解析による HIV-1 指向性の判定とその動向. 第 86 回日本感染症学会総会, 2012 年 4 月 25-26 日, 長崎.
- 4) 今村淳治, 横幕能行, 服部純子, 伊部史朗, 天羽清子, 塩見正司, 杉浦 互: enofovir+Darunavir/r+Etravirine

- によるサルベージ療法が著効した多剤耐性 HIV 感染児の一例. 第 86 回日本感染症学会総会, 2012 年 4 月 25-26 日, 長崎.
- 5) 八木繁美, 石川晃一, 岸田袈裟: アフリカの昆虫食 (6) 昆虫食から土食へ. 第 49 回日本アフリカ学会, 2012 年 5 月 26-27 日, 大阪.
- 6) 高原悠佑, 中村 碧, 松岡佐織, 俣野哲朗: サルエイズモデルにおける抗 HIV 薬投与下の細胞傷害性 T リンパ球誘導治療ワクチン効果の解析. 第 14 回白馬シンポジウム in 京都, 2012 年 6 月 7-8 日, 京都.
- 7) 原田恵嘉: R5 臨床分離株を用いた 10 種の CD4 類似低分子化合物に対する *in vitro* 耐性ウイルス誘導. 第 14 回白馬シンポジウム in 京都, 2012 年 6 月 7-8 日, 京都.
- 8) 吉村和久: CCR5 阻害剤による耐性変異と中和抗体感受性. 第 14 回白馬シンポジウム in 京都, 2012 年 6 月 7-8 日, 京都.
- 9) 伊部史朗, 横幕能行, 前島雅美, 松岡和弘, 正岡崇志, 岩谷靖雅, 杉浦 互: 新規 HIV-2 組換え流行株 CRF01\_AB 感染例の治療経過と薬剤感受性ポロフェアイリング. 第 14 回白馬シンポジウム in 京都, 2012 年 6 月 7-8 日, 京都.
- 10) 俣野哲朗: HIV 感染症におけるウイルスと宿主細胞性免疫の相互作用. 平成 24 年度遺伝子病制御研究所研究集会: 感染・免疫・炎症・発癌, 2012 年 6 月 19 日, 札幌.
- 11) 北村伸悟, 大出裕高, 中島雅晶, 今橋真弓, 長縄由里子, 横幕能行, 鈴木淳巨, 渡邊信久, 杉浦 互, 岩谷靖雅. APOBEC3C の結晶構造解析と HIV-1 Vif 結合インターフェイスの同定. 第 12 回日本蛋白質科学会年会, 2012 年 6 月 20-22 日, 名古屋.
- 12) 原田恵嘉: HIV-1 における CD4 類似低分子化合物に対する耐性機序および結合部位の検討. 第 9 回ウイルス学キャンプ in 湯河原, 2012 年 7 月 10-11 日, 静岡県熱海市.
- 13) 原田恵嘉: CD4 類似低分子化合物の耐性機序および結合部位の検討. 第 15 回 SUMMER RETROVIRUS CONFERENCE, 2012 年 7 月 13-15 日, 京都市.
- 14) 駒野 淳, 田中 淳, 武田 哲: Proliferative inhibition of ATL-derived and HTLV-1-transformed human T cells by an artificial restriction endonuclease. 第 5 回 HTLV-1 研究会, 2012 年 8 月 25-26 日, 東京.
- 15) Komano J, Takana A, Takeda S, Ichikawa R, Urano E: A novel therapeutic molecule that irreversibly disrupts the HTLV-1 provirus. 第 71 回日本癌学会学術総会, 2012 年 9 月 19-21 日, 札幌.
- 16) 服部俊夫, 鈴木定彦, 山岡昇司, 井戸栄治, 一瀬休生, 仲宗根正, 久保 亨, 垣本和宏, 白澤基紀, 福本 学, 児玉栄一: サハラ以南アフリカにおけるエイズ・結核研究ネットワーク構築の試み. 第 27 回日本国際保健医療学会大会, 2012 年 11 月 3-4 日, 岡山.
- 17) 仲宗根正: バイオリスク評価・バイオリスクマネージメントについて: 国立感染症研究所における HIV 関連曝露事故対策. 第 12 回日本バイオセーフティ学会, 2012 年 11 月 6-7 日, 東京.
- 18) 中根 拓, 山本浩之, 野村拓志, 俣野哲朗: サル免疫不全ウイルス特異的非中和抗体の解析. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会, 2012 年 11 月 13-15 日, 大阪.
- 19) 高橋尚史, 野村拓志, 高原悠佑, 山本浩之, 成瀬妙子, 木村彰方, 俣野哲朗: サルエイズモデルにおける Gag 以外のウイルス抗原特異的 CTL 反応が関与する SIV 複製抑制機序. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会, 2012 年 11 月 13-15 日, 大阪.
- 20) 石井 洋, 野村拓志, 高橋尚史, 高原悠佑, 松岡佐織, 俣野哲朗: SIV 感染アカゲザルにおける各ウイルススタンパク抗原特異的 CTL 反応の網羅的解析. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会, 2012 年 11 月 13-15 日, 大阪.
- 21) 岩本 南, 高橋尚史, 野村拓志, 山本浩之, 俣野哲朗: サルエイズモデルにおけるワクチンの subdominant CTL 誘導効果の解析. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会, 2012 年 11 月 13-15 日, 大阪.
- 22) 野村拓志, 山本浩之, 明里宏文, 俣野哲朗: SIV 複製抑制マカクサルにおける CTL 逃避変異体の選択による複製抑制破綻機構の解析. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会, 2012 年 11 月 13-15 日, 大阪.
- 23) 栗原京子, 石井 洋, 松岡佐織, 上野貴将, 滝口雅文, 俣野哲朗: ビルマ産アカゲサルエイズモデルにおける細胞傷害性 T リンパ球の T 細胞受容体遺伝子の同定. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会, 2012 年 11 月 13-15 日, 大阪.
- 24) 武田 哲, 駒野 淳: 再生医療による HIV/AIDS 遺伝子細胞治療法の開発に向けた技術基盤の構築. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会, 2012 年 11 月 13-15 日, 大阪.
- 25) 駒野 淳, 田中 淳, 武田 哲: HTLV-1 プロウイルスを物理的に傷害する人工酵素の開発. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会, 2012 年 11 月 13-15 日, 大阪.
- 26) 武田 哲, 田中 淳, 駒野 淳: プロウイルスの物

- 理的障害による HTLV-1 感染細胞増殖の抑制. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会, 2012 年 11 月 13-15 日, 大阪.
- 27) 竹村太地郎, 川又美弥子, 卜部美帆, 才田晴美, 村上 努: キャプシド Asn 121→Lys 変異による HIV-1 複製のサイクロフィリン A 依存性の変化. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会, 2012 年 11 月 13-15 日, 大阪.
- 28) 村上 努, 高野 皓, 藤野真之, 鳴海哲夫, 相川春夫, 橋本智恵, 野村 渉, 山本直樹, 玉村啓和: HIV-1MA/CA 部分ペプチドの細胞内導入による新規 HIV-1 複製制御法の探索. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会, 2012 年 11 月 13-15 日, 大阪.
- 29) 武部 豊, 近藤真規子: 中国における男性同性愛者間の HIV-1 流行の急速な拡大に関する分子疫学と我が国への流行波及を示す新発見. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会, 2012 年 11 月 13-15 日, 大阪.
- 30) 岩谷靖雅, 前島雅美, 北村紳悟, 大出裕高, 中島雅晶, 今橋真弓, 長縄由里子, 黒沢哲平, 伊部史朗, 横幕能行, 杉浦 互: APOBEC3G の酵素活性非依存的な抗 HIV-1 作用メカニズム. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会, 2012 年 11 月 13-15 日, 大阪.
- 31) 大出裕高, 鈴木康二, 藤野真之, 前島雅美, 木村雄貴, 正岡崇志, 服部純子, 横幕能行, 鈴木淳巨, 渡邊信久, 岩谷靖雅, 杉浦 互: 高度ダルナビル耐性 HIV-1 の分子機序の解明. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会, 2012 年 11 月 13-15 日, 大阪.
- 32) 北村紳悟, 大出裕高, 中島雅晶, 今橋真弓, 長縄由里子, 黒沢哲平, 横幕能行, 山根 隆, 渡邊信久, 鈴木淳巨, 杉浦 互, 岩谷靖雅: APOBEC3C の構造解析と HIV-1 Vif 結合インターフェイスの同定. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会, 2012 年 11 月 13-15 日, 大阪.
- 33) 羽柴知恵子, 福山由美, 伊藤明日美, 長谷川真奈美, 渡邊智子, 藤谷和美, 小川恵子, 杉浦 互, 横幕能行: HIV 陽性者への外来トリアージの必要性に向けて. 第 66 回国立病院総合医学会, 2012 年 11 月 16-17 日, 神戸.
- 34) 福山由美, 大林由美子, 杉浦 互, 横幕能行: 医療機関からみる愛知県内 HIV 陽性判明の動向 ～いきなりエイズ減少に向けて～. 第 66 回国立病院総合医学会, 2012 年 11 月 16-17 日, 神戸.
- 35) 渡邊英恵, 福山由美, 羽柴知恵子, 伊藤明日美, 長谷川真奈美, 渡邊智子, 藤谷和美, 小川恵子, 杉浦 互, 横幕能行: HIV 陽性女性が安心して将来の妊娠について考えられる外来看護支援に向けて. 第 66 回国立病院総合医学会, 2012 年 11 月 16-17 日, 神戸.
- 36) 永見芳子, 塚本弥生, 杉本香織, 杉浦 互, 福山由美, 横幕能行: 長期に療養が必要となった HIV 感染症患者への支援体制の現状と課題. 第 66 回国立病院総合医学会, 2012 年 11 月 16-17 日, 神戸.
- 37) 榎原美穂, 福山由美, 羽柴知恵子, 長谷川真奈美, 伊藤明日美, 渡邊智子, 藤谷和美, 小川恵子, 杉浦 互, 横幕能行: 外来看護師による HIV 陽性者受診継続のための看護介入判断基準の標準化に向けて. 第 66 回国立病院総合医学会, 2012 年 11 月 16-17 日, 神戸.
- 38) 丸山笑里佳, 羽柴知恵子, 福山由美, 杉浦 互, 横幕能行: 違法薬物使用歴を持つ HIV 陽性者に対する内科外来での心理的支援の検討. 第 66 回国立病院総合医学会, 2012 年 11 月 16-17 日, 神戸.
- 39) 俣野哲朗: エイズワクチン開発. ポスト日本ワクチン学会シンポ・サテライトシンポジウム, 2012 年 11 月 19 日, 東京.
- 40) 高橋尚史, 山本浩之, 成瀬妙子, 木村彰方, 俣野哲朗: サルエイズモデルにおける Nef 抗原特異的細胞傷害性 T リンパ球反応が関与するウイルス複製制御機序に関する研究. 第 26 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2012 年 11 月 24-26 日, 横浜.
- 41) 中村 碧, 高原悠佑, 松岡佐織, 阪脇廣美, 三浦智行, 五十嵐樹彦, 小柳義夫, 成瀬妙子, 木村彰方, 俣野哲朗: サルエイズモデルにおける抗 HIV 薬投与下の CTL 反応誘導型治療ワクチン接種効果の解析. 第 26 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2012 年 11 月 24-26 日, 横浜.
- 42) 原田恵嘉, 鳴海哲夫, 玉村啓和, 松下修三, 吉村和久: R5 臨床分離株を用いた CD4 類似低分子化合物誘導体に対する *in vitro* 耐性ウイルス誘導. 第 26 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2012 年 11 月 24-26 日, 横浜.
- 43) 相川春夫, 松本大地, 野末愛美, 浦野恵美子, Mathieu Metifiot, Kasthuraiah Maddali, 野村 渉, 鳴海哲夫, 駒野 淳, 村上 努, Yves Pommier, 山本直樹, 玉村啓和: ペプチドミメティック型インテグラーゼ阻害剤の構造活性相関研究. 第 26 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2012 年 11 月 24-26 日, 横浜.
- 44) 高野 皓, 鳴海哲夫, 相川春夫, 橋本智恵, 藤野真之, 野村 渉, 村上 努, 山本直樹, 玉村啓和: HIV-1 MA, CA タンパク質を基にした新規抗 HIV-1 剤の創製研究. 第 26 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2012

年 11 月 24-26 日, 横浜.

- 45) Yamamoto H: In vivo correlates of neutralizing antibody induction against SIVmac239. 第 26 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2012 年 11 月 24-26 日, 横浜.
- 46) 史 蕭逸, 関紗由里, 俣野哲朗, 山本浩之: サル免疫不全ウイルス感染個体群における IL-21 シグナル基軸の解析. 第 26 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2012 年 11 月 24-26 日, 横浜.
- 47) 西澤雅子, Jeffrey Johnson, Walid Heneine, 杉浦 互: 微少集族として存在するプロテアーゼ阻害剤耐性変異の高感度法の開発と、抗 HIV 治療患者に存在する微少集族プロテアーゼ阻害剤耐性変異解析. 第 26 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2012 年 11 月 24-26 日, 横浜.
- 48) 服部純子, 瀧永博之, 渡邊 大, 長島真美, 貞升健志, 近藤真規子, 南 留美, 吉田 繁, 森 治代, 内田和江, 椎野禎一郎, 加藤真吾, 千葉仁志, 佐藤典宏, 伊藤俊広, 佐藤武幸, 上田敦久, 石ヶ坪良明, 古賀一郎, 太田康男, 山元泰之, 福武勝幸, 古賀道子, 岩本愛吉, 西澤雅子, 岡 慎一, 伊部史朗, 松田昌和, 林田庸総, 横幕能行, 上田幹夫, 大家正義, 田邊嘉也, 白阪琢磨, 小島洋子, 藤井輝久, 高田 昇, 山本政弘, 松下修三, 藤田次郎, 健山正男, 杉浦 互: 新規 HIV/AIDS 診断症例における薬剤耐性 HIV の動向. 第 26 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2012 年 11 月 24-26 日, 横浜.
- 49) 鈴木寿子, 大出裕高, 前島雅美, 西澤雅子, 杉浦 互: インテグラーゼ多様性がラルテグラビル耐性獲得に及ぼすウイルス学的構造学的影響の解析. 第 26 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2012 年 11 月 24-26 日, 横浜.
- 50) 福島直子, 柴田雅章, 山口布沙, 高橋昌明, 野村敏治, 横幕能行, 杉浦 互: 名古屋医療センターにおける抗 HIV 療法開始時の選択薬剤動向調査. 第 26 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2012 年 11 月 24-26 日, 横浜.
- 51) 松田昌和, 服部純子, 今村淳治, 横幕能行, 岩谷靖雅, 杉浦 互: Plasma RNA と Proviral DNA による HIV 指向性遺伝子型の比較解析. 第 26 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2012 年 11 月 24-26 日, 横浜.
- 52) 平野淳, 高橋昌明, 池村健治, 柴田雅章, 大石裕樹, 佐藤麻希, 吉野宗宏, 岡岡克雄, 野村敏治, 横幕能行, 杉浦 互: 日本人 HIV-1 感染患者における血中ラルテグラビル濃度と UGT1A1 遺伝子多型の関連性について検討. 第 26 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2012 年 11 月 24-26 日, 横浜.
- 53) 山口布沙, 福島直子, 柴田雅章, 高橋昌明, 野村敏治, 今村淳治, 横幕能行, 杉浦 互: 名古屋医療センターにおける抗 HIV 薬変更の実態と傾向について. 第 26 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2012 年 11 月 24-26 日, 横浜.
- 54) 今村淳治, 横幕能行, 今橋真弓, 小暮あゆみ, 齊藤明子, 杉浦 互: 名古屋医療センターにおけるニューモシスチス肺炎発症 AIDS 症例の検討. 第 26 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2012 年 11 月 24-26 日, 横浜.
- 55) 丸山笑里佳, 松岡亜由子, 坂野亜由美, 杉浦 互, 横幕能行: 違法薬物使用歴を持つ HIV 陽性者に対するカウンセリング. 第 26 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2012 年 11 月 24-26 日, 横浜.
- 56) 鬼頭優美子, 松田昌和, 服部純子, 伊部史朗, 大出裕高, 松岡和弘, 今村淳治, 岩谷靖雅, 杉浦 互, 横幕能行: 臨床検体由来 env 全長組み換え HIV-1 による指向性検査法の確立. 第 26 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2012 年 11 月 24-26 日, 横浜.
- 57) 永見芳子, 塚本弥生, 杉本香織, 杉浦 互, 田中千枝子, 横幕能行: 独居高齢 HIV 感染者の 7 年間の在宅療養支援からみた今後の地域支援の課題. 第 26 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2012 年 11 月 24-26 日, 横浜.
- 58) 椎野禎一郎, 服部純子, 瀧永博之, 吉田 繁, 伊藤俊広, 上田敦久, 近藤真規子, 貞升健志, 藤井毅, 横幕能行, 上田幹夫, 田邊嘉也, 渡邊 大, 森 治代, 藤井輝久, 南 留美, 健山正男, 杉浦 互: 国内感染者集団の大規模塩基配列解析 3: 希少サブタイプとサブタイプ間組換え体の動向. 第 26 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2012 年 11 月 24-26 日, 横浜.
- 59) 柴田雅章, 福島直子, 山口布沙, 高橋昌明, 野村敏治, 今村淳治, 横幕能行, 杉浦 互: 日本人患者におけるマラビロクの前・脳脊髄液中濃度についての報告. 第 26 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2012 年 11 月 24-26 日, 横浜.
- 60) 松岡和弘, 田邊史子, 重見 麗, 服部純子, 正岡崇志, 森下 了, 澤崎達也, 横幕能行, 岩谷靖雅, 杉浦 互: コムギ無細胞蛋白質合成系を利用した HIV-1 逆転写酵素の in vitro 薬剤感受性解析法の開発. 第 26 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2012 年 11 月 24-26 日, 横浜.
- 61) 中畑征史, 今橋真弓, 今村淳治, 小暮あゆみ, 横幕能行, 沖 昌英, 坂 英雄, 杉浦 互: HIV 感染者

の縦隔リンパ節腫大に対する超音波気管支鏡ガイド  
下針生検 (EBUS-TBNA) の有用性の検討. 第 26 回  
日本エイズ学会学術集会・総会, 2012 年 11 月 24-26  
日, 横浜.

- 62) 今橋真弓, 泉 泰輔, 今村淳治, 松岡和弘, 金子典  
代, 市川誠一, 高折晃史, 内海 眞, 横幕能行, 直  
江知樹, 杉浦 互, 岩谷靖雅: HIV-1 感染伝播・病勢  
に対する APOBEC3B 遺伝子型の影響に関する解析.  
第 26 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2012 年 11  
月 24-26 日, 横浜.
- 63) 大出裕高, 鈴木康二, 藤野真之, 前島雅美, 木村雄  
貴, 正岡崇志, 服部純子, 横幕能行, 鈴木淳巨, 渡  
邊信久, 岩谷靖雅, 杉浦 互: 耐性誘導により得た  
高度ダルナビル耐性 HIV-1 プロテアーゼの構造学的  
解析. 第 26 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2012  
年 11 月 24-26 日, 横浜.
- 64) 副田雄也, 小島勇貴, 中畑征史, 今橋真弓, 今村淳  
治, 小暮あゆみ, 羽柴知恵子, 杉浦 互, 横幕能行:  
HIV 感染悪性腫瘍の終末期についての検討. 第 26 回  
日本エイズ学会学術集会・総会, 2012 年 11 月 24-26  
日, 横浜.
- 65) 伊部史朗, 横幕能行, 前島雅美, 松岡和弘, 正岡崇  
志, 岩谷靖雅, 杉浦 互: 薬剤感受性プロファイリ  
ングに裏づけされた新規 HIV-2 組換え流行株  
CRF01\_AB 感染例の良好な治療経過. 第 26 回日本エ  
イズ学会学術集会・総会, 2012 年 11 月 24-26 日, 横  
浜.
- 66) 駒野 淳, 武田 哲, 田中 淳: Therapeutic potential  
of an artificial endonuclease against HTLV-1 infection.  
第 35 回日本分子生物学会年会, 2012 年 12 月 11-14  
日, 福岡.
- 67) 北村紳悟, 大出裕高, 中島雅晶, 今橋真弓, 長縄由  
里子, 黒沢哲平, 横幕能行, 山根 隆, 渡邊信久,  
鈴木淳巨, 杉浦 互, 岩谷靖雅: 抗レトロウイルス  
因子 APOBEC3C の構造と HIV-1 Vif 結合インター  
フェイス. 第 35 回日本分子生物学会年会, 2012 年  
12 月 11-14 日, 福岡.
- 68) 細羽恵理子, 早川恭江, 鈴木匡弘, 山田和弘, 杉浦  
互, 長尾美紀, 馬場尚志, 飯沼由嗣: MLST 解析との  
比較による緑膿菌用 PCR-Based ORF Typing(POT)法  
の評価. 第 24 回日本臨床微生物学会総会, 2013 年  
2 月 2-3 日, 横浜.
- 69) 石川晃一, 八木繁実: アフリカの昆虫食 (6) 昆虫  
食から土食へ. 第 57 回日本応用動物昆虫学会, 2013  
年 3 月 27-29 日, 藤沢.